

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

DAS MODELL DER ISOTONEN HAEMODILUTION UND
HAEMOKONZENTRATION - BEOBACHTUNGEN AM MEN-
SCHEN VOR, WÄHREND UND NACH NARKOSE UND
OPERATION UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTI-
GUNG DES PLASMAZINKSPIEGELS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesam-
ten Medizin an der Ludwig Maximilians-Univer-
sität zu München

vorgelegt von

Eugenia Reiser-Zimre

aus Sillein

München 1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. U. Finsterer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1981



Vorwort

Herrn Prof. Dr. K. Peter danke ich für die großzügige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Priv.-Doz. Dr. U. Finsterer gilt mein besonderer Dank für die Anregung und Betreuung der vorliegenden Studie, sowie für seine wertvolle Kritik und tatkräftige Unterstützung.

Weiterhin danke ich den ärztlichen Mitarbeitern und den Anaesthesieschwestern des Instituts für die kollegiale Hilfe im Operationssaal.

Zu besonderem Dank bin ich den medizinisch-technischen Assistentinnen des Forschungslabors am Institut für Anaesthesiologie, Frau Inge Fottner, Frau Ursula Göttler, Frau Elfi Fischer, Frau Petra Arnold und Frau Sigrid Schiffelholz für die exakte Durchführung der Analysen und die Auswertung der großen Zahl an Ergebnissen verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Material und Methode</u>	12
2.1. Gang der Untersuchung	12
2.2. Messungen	15
2.3. Berechnungen	18
2.4. Statistik	20
3. <u>Ergebnisse</u>	22
3.1. Allgemeine Daten	22
3.2. Befunde zur isotonen Haemodilution und Haemokonzentration	26
3.3. Mittlere korpuskuläre Haemoglobinkon- zentration	34
3.4. Säure-Basen-Status	38
3.5. Natrium und Kalium im Plasma und Plas- maosmolarität	43
3.6. Zink im Plasma und im Erythrozyten	47
3.7. Elektrophorese	52
3.8. Harnkonzentrierung	56
3.9. Renale Exkretionen	67
3.10. Bilanzen	70
3.11. Plasmavolumen und intravasale Protein- menge	75
4. <u>Diskussion</u>	84
4.1. Das Modell der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration in vivo	84

	Seite
4.1.1. Praktische Bedeutung und Anwendbarkeit	84
4.1.2. Störmöglichkeiten des Dilutionsmodells	87
4.1.3. Disproportionale Verteilung zwischen Plasmavolumen und interstitiellem Raum bei rascher Haemodilution bzw. Haemo- konzentration	95
4.2. Veränderungen des base-excess im Extra- zellulärraum unter Haemodilution und Haemokonzentration	99
4.3. Befunde zur Nierenfunktion	100
4.4. Zink im Plasma und im Erythrozyten	103
4.4.1. Plasmazinkspiegel beim gesunden und kranken Menschen	103
4.4.2. Zur Frage der Proteinbindung von Zink im Plasma	105
4.4.3. Befunde zum Plasmazinkspiegel unter Narkose und Operation	107
4.4.4. Erythrozytenzink	112
4.5. Natriumzufuhr und Natriumretention bei bauchchirurgischen Eingriffen	113
4.6. Beobachtung von Plasmavolumen und in- traoperativer Proteinmenge	114
5. <u>Zusammenfassung</u>	118
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	121

1. EINLEITUNG

Unter der sogenannten "isotonen Haemodilution" verstehen wir den Zusatz einer plasmaisotonen Elektrolytlösung zu Vollblut, die zur Verdünnung sowohl der korpuskulären Elemente des Blutes als auch der Plasmaproteine führt. Analog wäre unter "isotoner Haemokonzentration" ein Entzug von plasmaisotoner Flüssigkeit aus dem Vollblut zu verstehen, der zu einer Konzentrierung der zellulären Elemente und der Plasmaproteine führen würde.

Unter in-vivo-Bedingungen muß natürlich berücksichtigt werden, daß das zirkulierende Blut über die Kapillarmembran mit dem interstitiellen Raum in Verbindung steht, und daß die Kapillaren dem freien Fluß von Wasser und Elektrolyten keine nennenswerten Hindernisse entgegensetzen. Dies bedeutet, daß unter den Bedingungen der isotonen Haemodilution in vivo ein beträchtlicher Anteil der dem Vollblut zugesetzten Elektrolytlösung in das Interstitium abfließt. Ebenso wird der Entzug von Elektrolytlösung bei isotoner Haemokonzentration in vivo zum Teil durch ein Nachströmen von interstitieller Flüssigkeit in die Blutbahn ausgeglichen. Isotone Haemodilution bzw. Haemokonzentration sind physiologische Prozesse, die bei den fortlaufenden Schwankungen des Extrazellulärvolumens ablaufen. So ist eine Dilution z.B. durch die Resorption einer plasmaisotonen Elektrolytlösung aus dem Gastrointestinaltrakt vorstellbar, während eine Haemokonzentration bei Ausscheidung eines plasmaisotonen Urins über die Nieren erfolgen würde. Natürlich können Schwankungen des Extrazellulärvolumens bei krankhaften Zuständen, so z.B. in der operativen Medizin oder bei Intensivtherapie wesentlich ausgeprägter als unter physiologischen Bedingungen sein.

Hier sei nur die Infusion isotoner Vollelektrolytlösung auf der einen Seite und ein polyurisches Nierenversagen oder große gastrointestinale Verluste auf der anderen Seite erwähnt.

Kapser (32) hat unlängst in unserem Labor theoretische Überlegungen und in-vitro-Untersuchungen zur Frage der isotonen Haemodilution angestellt. Entsprechend der Abb.1, die seiner Arbeit entnommen ist, erfolgt eine streng gesetzmäßige Änderung von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration unter den Bedingungen des Zusatzes einer isotonen Elektrolytlösung zu Vollblut.

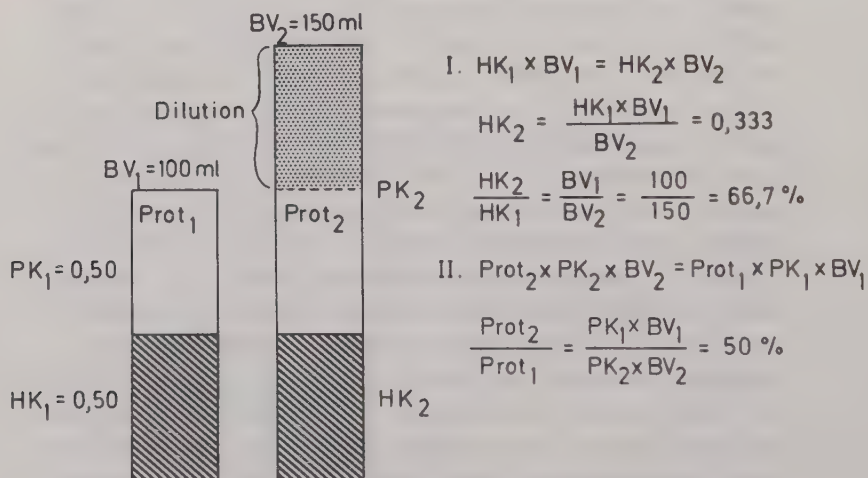


Abb. 1: Gleichzeitige theoretische prozentuale Veränderungen des Haematokrits (HK_2/HK_1) und der Plasmaproteinkonzentration ($Prot_2/Prot_1$) bei isotoner Haemodilution mit einer proteinfreien Vollelektrolytlösung. HK = Haematokrit, BV = Blutvolumen, $Prot$ = Plasmaproteinkonzentration, PK = Plasmakrit ($100 - HK$) (nach Kapser 1979 - 32).

Dabei müssen im wesentlichen die folgenden zwei Bedingungen erfüllt sein, nämlich:

- a. das Erythrozytenvolumen wird durch die Dilution nicht verändert, und
- b. die vorhandene Menge an Plasmaproteinen ist vor und nach Zusatz der kolloidf freien Elektrolytlösung konstant.

Diese beiden Prämissen sind in den Formeln I und II in Abb. 1 enthalten. Dabei bedeuten "Hk₁" und "Hk₂" Haematokrit vor und nach Dilution, "BV₁" und "BV₂" Blutvolumen vor und nach Dilution, "Prot₁" und "Prot₂" Plasmaproteinkonzentration vor und nach Dilution und "PK₁" und "PK₂" Plasmakrit (100 - Hk) vor und nach Dilution.

In dem dargestellten Beispiel sind 100 ml Vollblut mit einem Haematokrit von 50 % mit 50 ml isotoner Elektrolytlösung diluiert worden. Es ist ersichtlich, daß sich Veränderungen des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration disproportional verhalten, denn einem Abfall des Haematokrits um 33,3 % steht ein Abfall der Plasmaproteinkonzentration um 50 % gegenüber. Mathematische Umwandlungen der Formel I und II in Abb. 1 ergeben schließlich:

$$\text{Prot}_2 = \frac{\text{Prot}_1 \times (100 - \text{Hk}_1) \times \text{BV}_1}{\text{BV}_2 - (\text{Hk}_1 \times \text{BV}_1)} \quad (\text{III}).$$

Dies besagt, daß die aus der isotonen Haemodilution resultierende Plasmaproteinkonzentration neben dem Ausgangsblutvolumen, der Ausgangsproteinkonzentration und dem Maß der Dilution (BV₂) auch vom Ausgangshaematokrit abhängig ist. Dieser Tatbestand kommt auch in der Abb. 2 (nach Kapser - 32) zum Ausdruck, in der prozentuale Veränderungen des Blutvolumens und prozentuale Veränderungen des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration zueinander in Beziehung gesetzt sind.

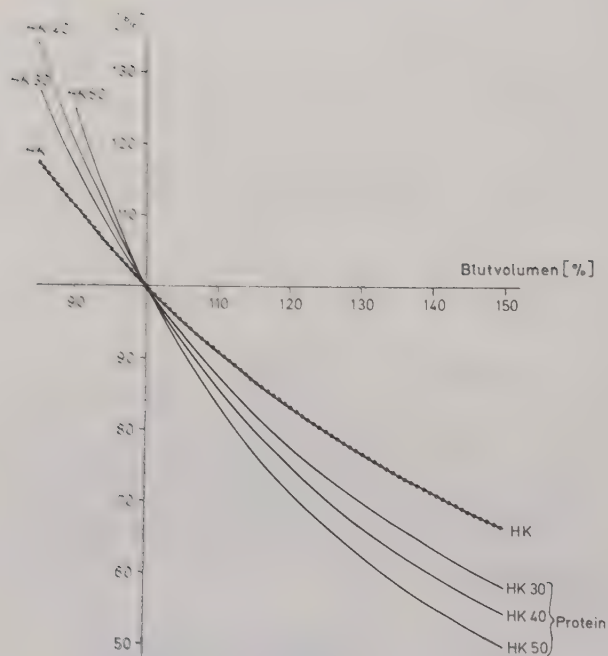


Abb. 2: Theoretischer Verlauf des Haematokrits in Abhängigkeit von einer Veränderung des Blutvolumens durch isotone Haemodilution bzw. Haemokonzentration und dabei erfolgende Veränderung der Plasmaproteinkonzentration in Abhängigkeit vom Ausgangshaematokrit. Alle Werte sind in Prozent vom Ausgangswert angegeben (nach Kapser 1979 - 32).

Es ist ersichtlich, daß sich für beliebige Änderungen des Blutvolumens (BV_2) eine einzige Kennlinie für die prozentuale Veränderung des Haematokrits ergibt, während die zugehörigen Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration stark haematokritabhängig sind. Das heißt, je höher der Ausgangshaematokrit ist, umso stärker wird die durch die Dilution verursachte Abnahme der Plasmaproteinkonzentration sein und umgekehrt. Weiterhin ist aus der Abb. 2 ersichtlich, daß für den Fall der isotonen Haemokonzentration die Plasmaproteinkonzentration, wiederum abhängig vom Ausgangshaematokrit, relativ stärker als dieser zunehmen wird. So hat eine Abnahme des Blutvolumens durch isotone Haemokonzentration auf 90 % z.B. bei einem Ausgangshaematokrit von 50 % eine Zunahme desselben auf etwa 112 % und eine Zunahme der Plasmaproteinkonzentration auf etwa 125 % zur Folge. Kapser (32) untersuchte die Gesetzmäßigkeit der isotonen Haemodilution in vitro durch Zusatz bekannter Volumina einer Vollelektrolytlösung zur bekannten Volumina Vollblut.

Abb. 3 (nach Kapser) zeigt die gute Übereinstimmung der voraus berechneten Plasmaproteinwerte ("Soll") mit den tatsächlich gemessenen Änderungen der Plasmaproteinkonzentration ("Ist") in vitro.

Es war nun das 1. Ziel der vorliegenden Untersuchung, zu prüfen, ob die beschriebenen Gesetzmäßigkeiten der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration unter klinischen Bedingungen beim Menschen wiedergefunden werden können. Zu diesem Zweck untersuchten wir Patienten, die sich bauchchirurgischen Eingriffen unterziehen mußten, im wachen, nüchternen Zustand vor Narkosebeginn und in Narkose vor Beginn des operativen Eingriffs und ebenso unter stabilen klinischen Bedingungen postoperativ im Aufwachraum. Dabei erhielten die Patienten zum Zweck der isotonen Haemodilution rund 30 ml pro Kilogramm Körpergewicht einer isotonen Vollelektrolytlösung in relativ kurzer Zeit infundiert. Untersuchungen zur Haemokonzentration wurden nach einmaliger intravenöser Applikation von 40 - 60 mg Furosemid postoperativ im Aufwachraum durchgeführt.

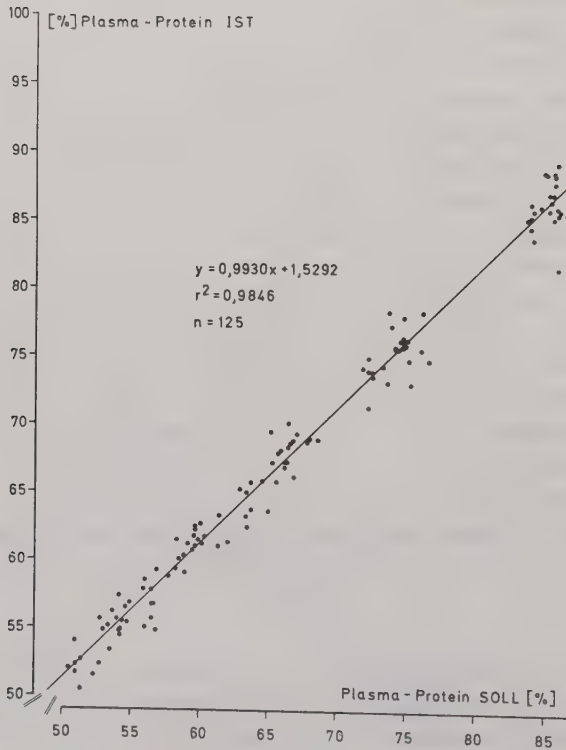


Abb. 3: Isotone Haemodilution in vitro. Beziehung zwischen vorausberechneten (theoretischen) Soll-Werten und tatsächlich gemessenen Ist-Werten der Plasmaproteinkonzentration im Verlauf der isotonen Haemodilution in Prozent vom Ausgangswert. Lineare Regression und Korrelation (nach Kapser 1979 - 32).

Es versteht sich, daß während eines operativen Eingriffs mit meßbarem Blutverlust Fragen der isotonen Haemodilution und Haemokonzentration nicht geklärt werden können, da hier sozusagen kein geschlossenes System vorliegt und die Prämissen der Formeln I und II in Abb. 1, nämlich konstantes Erythrozytenvolumen und konstante intravasale Plasmaproteinmenge nicht erfüllt sind.

Die Fragen der isotonen Dilution waren seinerzeit bei Kapser (32) im Zusammenhang mit Untersuchungen des Plasmazinkspiegels vor, während und unmittelbar nach bauchchirurgischen Eingriffen aufgetreten. Zink gehört ähnlich wie Kupfer, Eisen, Chrom und Mangan zu den biologisch höchst aktiven Schwermetallen, die im Organismus physiologischerweise zwar nur in relativ geringer Menge vorkommen, auf Grund ihrer Wirkung in den verschiedensten Metalloenzymen jedoch eine universelle Bedeutung für Intermediärstoffwechsel und die Bildung von Strukturproteinen haben. Abnahmen des Plasmazinkspiegels sind bei den verschiedensten schweren Erkrankungen, in der Intensivmedizin und im Zusammenhang mit Trauma, Narkose und Operation vielfach beschrieben worden (3, 4, 7, 9, 12, 17, 18, 23, 24, 26, 27, 28, 37, 38, 50, 51). Der kausale Zusammenhang zwischen Hypozinkaemie und den typischen Stoffwechselveränderungen nach Trauma und Operation scheint allerdings noch nicht bewiesen zu sein. Immerhin sind Untersuchungen über Zink, insbesondere unter dem Aspekt postoperativer Wundheilungsstörungen und der posttraumatischen Katabolie von größtem Interesse. Wie Abb. 4 (nach Kapser - 32) zeigt, fand sich nun unter Narkose, Laparotomie und in der frühen postoperativen Phase ein Abfall des Plasmazinkspiegels von etwa 75 auf $45\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und es stellte sich die Frage nach dessen Ursachen. Es ist bekannt, daß, ähnlich wie andere Schwermetalle, auch Zink im Plasma zu rund 90 % proteingebunden vorliegt. Dabei ist jeweils etwa die Hälfte an Albumin oder ein Praealbumin und an ein alpha-2-Makroglobulin angekoppelt.

Werden nun diese Trägerproteine des Zinks im Plasma durch die oben beschriebenen Vorgänge diluiert oder konzentriert, so muß dies selbstverständlich zu gleichsinnigen Abnahmen oder Zunahmen des Plasmazinkspiegels führen, ohne daß sich die im Plasma zirkulierende Menge an Zink ändern würde. Es muß demnach bei Zu- oder Abnahme des Plasmazinkspiegels immer zunächst geprüft werden, ob dieser nicht durch Konzentrierung oder Dilution der Trägerproteine verursacht ist. Darüberhinaus steht es jedoch außer Frage, daß Änderungen des Plasmazinkspiegels auch dadurch bedingt sein können, daß Zink an die Trägerproteine "angekoppelt" oder von ihnen "abgekoppelt" werden kann. Als eine der Ursachen der "Abkoppelung" des Zinks, insbesondere vom Albumin, wird die Freisetzung von ACTH, z.B. im Rahmen einer Stressreaktion betrachtet (12). Es erhebt sich nun bei dem in Abb. 4 dargestellten Abfall des Plasmazinkspiegels die Frage, ob dieser durch Dilution der Trägerproteine oder durch eine "Abkoppelung" im Sinne einer Stressreaktion während und nach Narkose und Operation verursacht war. Da Kasper (32) in den zitierten Untersuchungen als Parameter der Dilution lediglich die Haemoglobinkonzentration, nicht aber Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration zur Verfügung hatte, konnte er zu dieser Frage nicht schlüssig Stellung beziehen. Er kam jedoch auf Grund theoretischer Überlegungen zu der Vermutung, daß der Abfall des Plasmazinkspiegels unter Narkose und Operation ausschließlich dilutionsbedingt war, während sich in der frühen postoperativen Phase deutliche Anhaltspunkte für eine "Abkoppelung" des Zinks von den Trägerproteinen ergaben. Wir haben nun auch in der vorliegenden Untersuchung das Verhalten des Plasmazinkspiegels im Zusammenhang mit Laparotomien beobachtet, und es war das 2. Ziel dieser Arbeit, auf Grund von Messungen der Plasmaproteinkonzentration und mit Hilfe der Elektrophorese die Frage der Dilution oder der "Abkoppelung" von Zink von den Trägerproteinen im Zusammenhang mit Narkose und Operation und in der frühen postoperativen Phase zu klären.

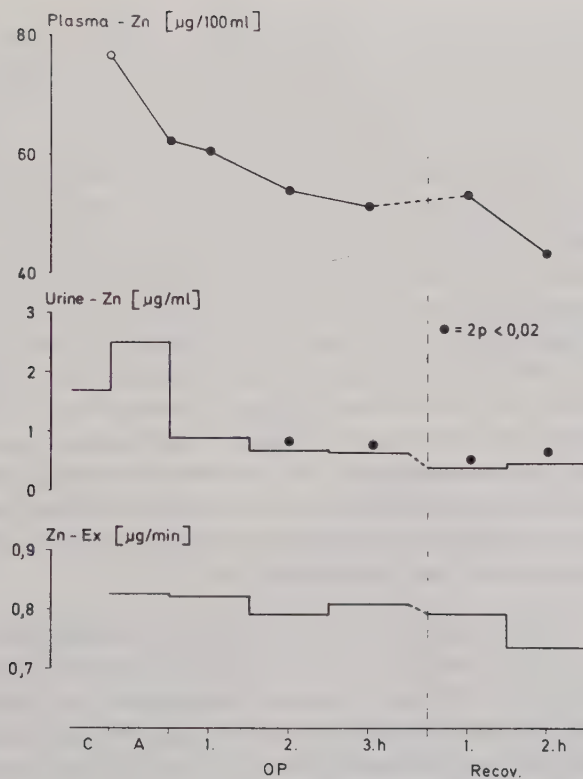


Abb. 4: Verlauf von Plasmazinkkonzentration, Zinkkonzentration im Urin und renaler Zinkexkretion vor Narkose (C), während Narkose (A) und Operation (1. - 3. h) und während der ersten zwei Stunden im Aufwachraum (Recov., 1. - 2. h) als Medianwerte von 12 Patienten. $\bullet$ bedeutet signifikante Abweichung vom Kontrollwert nach zweiseitigem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ($2p < 0,02$).

Kapser (32) hatte in den zitierten Untersuchungen auch Messungen zur Nierenfunktion, insbesondere zur Harnkonzentrierung und zur renalen Exkretion von Natrium, Kalium und Zink durchgeführt. Er kam dabei zu dem Ergebnis, daß die renale Zinkexkretion während Narkose und Operation und in der frühen postoperativen Phase im Mittel recht konstant bei etwa $0,8 \mu\text{g}/\text{min.}$ lag (siehe Abb. 4). Dabei war von Interesse, daß die renale Zinkexkretion praktisch unabhängig von Änderungen des Harnzeitvolumens, der osmolaren Clearance und der Natriumexkretion war. Wir haben in unseren Untersuchungen ebenfalls den Urin in definierten Sammelperioden untersucht, und es war das 3. Ziel dieser Arbeit, zu der Frage Stellung zu nehmen, in wieweit die praenarkotische forcierte Volumenexpansion und die Gabe von Furosemid im Aufwachraum die Harnkonzentrierung, die Exkretion von Natrium und Kalium und insbesondere natürlich die renale Ausscheidung von Zink beeinflußt hat.

In früheren Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe während Narkose und Laparotomie (15, 16, 32, 41) konnte gezeigt werden, daß unter den beschriebenen Bedingungen von Narkose und Operation bei Natriumzufuhren von 1 - 3 mmol pro Kilogramm Körpergewicht und Narkosestunde eine erstaunlich enge lineare Beziehung zwischen Natriumzufuhr und Natriumretention bestand. Das heißt, daß bei den genannten Natriumzufuhren während des Beobachtungszeitraums recht konstant 70 - 75 % des zugeführten Natriums retiniert wurden. Bei den genannten Untersuchungen war das Natrium im Rahmen der intraoperativen Volumensubstitution eher konstant mit etwa $1,5 \text{ mmol}/\text{kg} \times \text{h}$ infundiert worden. Es war nun das 4. Ziel unserer Untersuchungen, festzustellen, ob die aufgrund der forcierten praeoperativen Volumenexpansion zeitlich veränderten und insgesamt höheren Natriumzufuhren zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der Natriumretention wie in den oben genannten Untersuchungen führen würden.

Bei 10 der 16 hier untersuchten Patienten wurde zunächst im Wachzustand vor Beginn der Volumenexpansion und zum zweitenmal bei Operationsende eine Bestimmung des Plasmavolumens mit der Evans-Blue-Methode durchgeführt. Diese erlaubte die Bestimmung des Erythrozytenvolumens, des Blutvolumens und der im Plasma zirkulierenden Proteinmenge. Es war schließlich das 5. Ziel dieser Arbeit, über Veränderungen des Plasmavolumens Rückschlüsse auf den intraoperativen Blutverlust, auf Änderungen der intravasalen Proteinmenge und schließlich auf den Verbleib der infundierten bzw. retinierten Volumina von Vollelektrolytlösung zu ziehen.

2. Material und Methode

2.1 Gang der Untersuchung

16 Patienten beiderlei Geschlechts wurden in der Zeit von Juli 1979 bis Mai 1980 im Zusammenhang mit abdominalchirurgischen Eingriffen im Klinikum Großhadern der Universität München untersucht. Patienten mit Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, schwerer Anaemie und sichtbarer Einschränkung der Leber-und/oder Nierenfunktion wurden in die Studie nicht einbezogen. Alle Patienten wurden am Vorabend über den Gang der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Nach üblicher Praemedikation mit Atropin und Thalamonal und Thromboseprophylaxe mit 5000 E. Heparin subkutan wurde zunächst im Narkoseeinleitungsraum ein weitlumiger kurzer Plastik-katheter in eine periphere Vene eingelegt und eine Infusion mit Vollelektrolytlösung angeschlossen. Es kam ausschließlich die Präparation ein und derselben Firma mit folgender Zusammensetzung zur Anwendung: Natrium 140 mmol/l, Kalium 5 mmol/l, Calcium 2,5 mmol/l, Magnesium 1,5 mmol/l und Chlorid 153 mmol/l (Osmolarität 274 mosmol/l). Die Infusionslösung lief zunächst nicht, sondern wurde nur zur Spülung des Venenkatheters benutzt. Nach Injektion der Evans-Blue-Lösung zur Bestimmung des ersten Plasmavolumens am wachen nüchternen Patienten führten wir unter Lokalanästhesie eine Kanülierung der arteria radialis durch, da auf der einen Seite alle Blutuntersuchungen einschließlich der Blutgasanalysen aus arteriellem Blut erfolgen sollten und in der Regel eine fortlaufende direkte Messung des arteriellen Blutdrucks während der anschließenden Narkose und Operation erforderlich war.

Die ersten Blutentnahmen zur Bestimmung der Evans-Blue-Konzentration im Plasma und zur Festlegung der Kontrollwerte für die übrigen Parameter (Haemoglobin, Haematokrit, Plasmaprotein, Natrium, Kalium, Plasmaosmolarität und Zink im Plasma und Erythrozyten) erfolgten 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Injektion des Farbstoffs immer noch am wachen Patienten (K_1). Im Anschluß wurden rund 30 ml Vollelektrolytlösung pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb von etwa 30 Minuten infundiert, wobei nach jeweils etwa 7 Minuten weitere Blutentnahmen erfolgten ($D_1 - D_4$). Nach Beendigung der Schnellinfusion ließen wir nochmals 5 - 10 Minuten Zeit verstreichen, in der wir am wachen Patienten eine gleichmäßige Verteilung der infundierten Vollelektrolytlösung zwischen Plasma und interstitiellem Raum erreichen wollten. Nach Ablauf dieser Zeit wurde eine letzte Blutprobe am wachen Patienten entnommen (E). Anschließend leiteten wir die Narkose mit Thiopental und Pancuronium ein, die Patienten wurden endotracheal intubiert und maschinell mit Lachgas und Sauerstoff (35 - 40 %) beatmet. Nach Einleitung der Narkose erhielten die Patienten so rasch als möglich einen Blasenkatheter, das Volumen des bis hierhin produzierten Urins wurde bestimmt und eine Probe entnommen. Die Zeit zwischen Narkose und Operationsbeginn schwankte zwischen 20 und 145 Minuten und betrug im Mittel 70 Minuten. Während dieser Zeit wurde ein zentralvenöser Katheter eingelegt und die Narkose durch fraktionierte Gaben von Dehydrobenzperidol und Fentanyl komplettiert. Vollelektrolytlösung wurde in dieser Phase langsam und kontinuierlich weiter infundiert, so daß die Patienten bis zum Hautschnitt im Mittel 43 ml/kg erhalten hatten. Weitere Blutentnahmen erfolgten zum Zeitpunkt des Hautschnitts (N) und in der Mitte der 1. bis 3. Operationsstunde (1. h, 2. h, 3. h).

Intraoperative Blutverluste wurden weiterhin mit der Zufuhr von Vollelektrolytlösung ausgeglichen, das heißt, bis zur Mitte der 3. Operationsstunde wurden weder künstliche Kolloide noch Albuminlösungen oder Vollblut infundiert, da dies mit unseren Beobachtungen zur Frage der intravasalen Proteinmenge interferiert hätte. In der dritten Operationsstunde wurde bei 10 der 16 untersuchten Patienten die zweite Bestimmung des Plasmavolumens mit Evans Blue durchgeführt. Dazu wurde die Konzentration von Evans Blue im Plasma in einer "Leerprobe", die unmittelbar vor Injektion des Farbstoffs entnommen worden war, und wiederum 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach Injektion des Farbstoffs bestimmt. Im Anschluß daran kam bei Bedarf auch die Infusion von 5 % Albuminlösung zur Anwendung. Dabei erhielten 12 der 16 untersuchten Patienten im Mittel 700 ml Albuminlösung. Die Perspiratio insensibilis bei eröffnetem Peritoneum wurde unter Berücksichtigung früherer Untersuchungen aus unserem Labor (16) durch die Zufuhr von etwa 4,5 ml 5 % Glukoselösung pro Kilogramm Körpergewicht und Operationsstunde ausgeglichen. Pancuronium und Fentanyl wurden während der Operation nach Bedarf appliziert. Traten bei einem Fentanylverbrauch um $4 \mu\text{g/kg} \times \text{h}$ Zeichen einer zu flachen Narkose wie Tachykardie und Hypertonie auf, so wurde die Neuroleptanalgesie mit kleinen Mengen des Inhalationsanaesthetikums Enfluran kombiniert. Dabei betrug die Kesseleinstellung, bezogen auf die gesamte Narkosezeit, im Mittel 0,3 Vol.%. Aufgrund intraoperativ niedriger Plasmakaliumwerte erhielten alle Patienten in der 1. bis 3. Operationsstunde im Mittel 40 mmol Kalium zusätzlich in Form einer einmolaren Kaliumchloridlösung. Aufgrund einer intraoperativ zunehmenden metabolischen Azidose erhielten 11 Patienten im Mittel 140 mmol einer einmolaren Natriumbicarbonatlösung. Die mittlere Zu-

fuhr an Vollelektrolytlösung betrug bis zum Narkoseende 67 ml/kg. Die zweite Urinsammelperiode reichte von Narkoseeinleitung bis Narkoseende (N + OP).

Postoperativ wurden alle Patienten weiterhin im Aufwachraum beobachtet. In dieser Phase führten wir bei 11 Patienten Beobachtungen zur Haemokonzentration unter Furosemiddiurese durch. Dazu wurde zunächst unter stabilen klinischen Bedingungen, insbesondere Normovolaemie und Normokaliaemie der Urin exakt über 30 Minuten gesammelt (AWR) und am Ende dieser 30-minütigen Sammelperiode eine neuerliche Blutentnahme zur Festlegung neuer Kontrollwerte (K_2) durchgeführt. Unmittelbar im Anschluß daran erhielten die Patienten im Mittel 50 mg Furosemid als Bolusinjektion intravenös und der Urin wurde in 4 Perioden à 15 Minuten gesammelt ($L_1 - L_4$), wobei jeweils am Ende der Sammelperiode, also 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Furosemidinjektion Blutentnahmen erfolgten. Damit waren die Untersuchungen beendet, und in den nächsten Stunden im Aufwachraum wurde darauf gesehen, daß die Patienten insbesondere bezüglich Blutvolumen, Haemoglobinkonzentration und Plasmakalium ausgeglichen waren.

2.2. Messungen

Bei allen Blutentnahmen erfolgte eine arterielle Blutgasanalyse (Blutgasautomat Technicon) mit Bestimmung des arteriellen Partialdrucks für Sauerstoff (PaO_2) und Kohlensäure ($PaCO_2$) und des pH-Werts. Die Bestimmung des Basenüberschusses im Extrazellulärraum (ECF-BE) erfolgte nach dem Nomogramm von Severinghaus (52). Im Vollblut bestimmten wir die Haemoglobinkonzentration (Cyanhaemoglobinmethode, Fotometer Eppendorf) und den Haematokrit (Mikrohaematokritmethode, Ablesung von Doppelmessungen mit Schublehre, keine Korrektur für Ver-

hältnis peripherer Haematokrit zu Ganzkörperhaematokrit und Plasmatrapping). Aus dem Plasma bestimmten wir die Proteinkonzentration (Biuretmethode, Fotometer Eppendorf), die Elektrophorese (Zellulose-Acetat-Methode, Pherostat, Fa. IL), Natrium und Kalium (Flammenfotometer, Fa. IL) und die Osmolarität (Gefrierpunkterniedrigung, Fa. Advanced Instruments). Zink wurde im Plasma, im haemolysierten Vollblut und im Urin mit dem Atomabsorptions-spektrofotometer 323 (Fa. Perkin-Elmer) bestimmt. Natrium, Kalium und Osmolarität wurden auch im Urin nach der oben angegebenen Methode gemessen.

Die Bestimmung von Evans Blue im Plasma erfolgte spektralfotometrisch (Spektralfotometer Super-Scan, Fa. Varian). Die maximale Absorption von Evans Blue im Plasma liegt bei 620 nm. Bei dieser Wellenlänge hat jedoch auch ungefärbtes menschliches Plasma bereits eine nicht unbeträchtliche Eigenextinktion ("blank density"), die durch die Anwesenheit von Makromolekülen, insbesondere wohl von Lipoproteiden, verursacht wird. Die in einer mit Evans Blue gefärbten Plasmaprobe gemessene Gesamtextinktion bei 620 nm ($E_{620 \text{ gesamt}}$) setzt sich also aus zwei Komponenten zusammen, nämlich der Eigenextinktion des Plasmas bei dieser Wellenlänge ("blank density") und der spezifischen Extinktion bei Anwesenheit von Evans Blue:

$$E_{620 \text{ gesamt}} = E_{620 \text{ leer}} + E_{620 \text{ EB.}}$$

Nielsen und Nielsen (42) konnten nun zeigen, daß die Eigenextinktion von menschlichem Plasma sich von Probe zu Probe erheblich ändern kann, so daß es nicht möglich ist, die Extinktion aus einer ungefärbten Plasmaprobe

vor Injektion des Farbstoffs über die Dauer der Messung der Evans-Blue-Konzentration sozusagen als Leerwert mitzuführen. Es muß also eine Möglichkeit gefunden werden, die Eigenextinktion des Plasmas auch in einer mit Evans Blue gefärbten Probe zu ermitteln. Aufgrund von Untersuchungen von Gaebler (19) konnten Linderkamp et al. (39) zeigen, daß im Bereich von etwa 800 - 600 nm eine lineare Beziehung zwischen der Wellenlänge und der Eigenextinktion des menschlichen Plasmas besteht. Evans Blue hat bei 740 nm keine spezifische Eigenextinktion mehr, das heißt, gefärbtes und nicht gefärbtes Plasma haben hier die gleiche Extinktion. Wenn also nun für eine größere Zahl ungefärbter Plasmaproben eine Korrelation zwischen der Extinktion bei 740 und 620 nm erstellt wird, so kann aus jeder gefärbten Plasmaprobe, die bei 740 nm gemessen wird, ihre Eigenextinktion bei 620 nm ermittelt werden. Diese Korrelation lautet in unserem Labor:

$$E_{620} = 1,3964 \times E_{740} + 0,0232, r = 0,9629.$$

Nach dem Fick'schen Prinzip ergibt sich ein unbekannter Verteilungsraum (V) mittels der Injektion eines Tracers als Quotient der injizierten Menge (M_i) des Tracers und seiner theoretischen Konzentration zum Zeitpunkt der Injektion (C_o):

$$V = \frac{M_i}{C_o} = \frac{C_i \times V_i}{C_o} = \frac{E_i \times V_i}{E_o}.$$

Die injizierte Menge ergibt sich aus der Konzentration des Tracers in der injizierten Lösung und deren Volumen, wobei nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz gilt, daß Konzentration und Extinktion linear miteinander korreliert sind (siehe Formel oben). Die Extinktion der injizierten Evans-Blue-Lösung (E_i) wurde mittels einer Verdünnungsreihe festgelegt. Für die injizierte

Lösung wurde ein spezifisches Gewicht von 1 angenommen. Es wurden in der Regel pro Bestimmung des Plasmavolumens 15 - 18 ml der 0,1 %igen Evans-Blue-Lösung injiziert, wobei die Spritzen vor und nach Füllung mit Farbstoff auf einer Präzisionswaage gewogen wurden. Die theoretische Extinktion von Evans Blue im Plasma des Patienten zum Zeitpunkt der Injektion (E_0) ergab sich durch semilogarithmische Extrapolation der fünf, 10 - 30 Minuten nach Injektion des Farbstoffs entnommenen Plasmaproben gegen die Zeit 0.

2.3. Berechnungen

Prozentuale Änderungen des Blutvolumens durch Haemodilution oder Haemokonzentration gegenüber dem Ausgangsblutvolumen berechneten wir aus den bekannten Haematokritwerten vor und nach Dilution bzw. Konzentration entsprechend der Formel I in Abb. 1 zu:

$$BV_2 = \frac{Hk_1 \times BV_1}{Hk_2} = \frac{Hk_1 \times 100}{Hk_2} .$$

Aus Formel I in Abb. 1 wurde auch die aus Dilution bzw. Konzentration resultierende prozentuale Änderung des Plasmavolumens wie folgt abgeleitet:

$$BV_2 = \frac{BV_1 \times Hk_1}{Hk_2} \quad (a)$$

$$PV_x = (100 - Hk_x) \times BV_x \quad (b) \text{ oder}$$

$$BV_x = \frac{PV_x}{100 - Hk_x} \quad (c) \text{ durch Einsetzen von}$$

c in a ergibt sich:

$$\frac{PV_2}{(100 - Hk_2)} = \frac{PV_1 \times Hk_1}{(100 - Hk_1) \times Hk_2} \quad (d) \text{ oder}$$

$$PV_2 = \frac{PV_1 \times (100 - Hk_2) \times Hk_1}{(100 - Hk_1) \times Hk_2} \quad (e).$$

Analog berechneten wir die nach Dilution bzw. Konzentration theoretisch zu erwartende Plasmaprotein-konzentration (Prot-Soll) in Prozent der Ausgangs-proteinkonzentration (Prot₁) nach Formel II in Abb. 1 zu:

$$\text{Prot-Soll} = \frac{\text{Prot}_1 \times (100 - \text{Hk}_1) \times \text{BV}_1}{(100 - \text{Hk}_2) \times \text{BV}_2} = \frac{100 \times (100 - \text{Hk}_1) \times 100}{(100 - \text{Hk}_2) \times \text{BV}_2} .$$

Wurde ein Plasmavolumen nach der Evans-Blue-Methode bestimmt, so ergab sich das zugehörige Blutvolumen nach der Formel

$$\text{BV} = \frac{\text{PV} \times 100}{(100 - \text{Hk})} \quad [\text{ml}]$$

und das Erythrozytenvolumen zu

$$\text{EV} = \text{BV} - \text{PV} \quad [\text{ml}].$$

Die intravaskuläre Proteinmenge errechnete sich aus dem gemessenen Plasmavolumen und der gemessenen Plasmaproteinkonzentration (Prot) zu

$$\text{IVP} = \frac{\text{PV} \times \text{Prot}}{100} \quad [\text{g}].$$

Die mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration ergab sich zu:

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{Hk}} \quad [\text{g}/100 \text{ ml Ery}] .$$

Die Bestimmung der intraerythrozytären Zinkkonzentration erfolgte unter Zugrundelegung der Zinkkonzentration im Plasma und im haemolysierten Vollblut und des Haematokrits nach der Formel:

$$\text{Ery-Zn} = \frac{\text{Vollblut-Zn} - (100 - \text{Hk}) \times \text{Plasma-Zn}}{\text{Hk}} \quad [\mu\text{g}/100\text{ml Ery}].$$

Die osmolare Clearance berechnete sich zu

$$\text{C osmol} = \frac{\text{U osmol}}{\text{P osmol}} \times \text{UV} \quad [\text{ml}/\text{min}] .$$

Die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere ergab sich als

$$Tc \text{ H}_2\text{O} = C \text{ osmol} - UV [\text{ml/min}].$$

Die renale Exkretion von Natrium, Kalium, Zink und osmotisch aktiven Substanzen ergab sich als Produkt aus Harnzeitvolumen und Konzentration dieser Substanzen im Urin.

Die Natriumbilanz ergab sich als Differenz aus Einfuhr und Ausfuhr. Auf der Einfuhrseite berücksichtigten wir den Natriumgehalt der Vollelektrolytlösung sowie der Albumin- und Bikarbonatlösungen. Die Natriumausfuhr ergab sich aus dem Urin, der während Dilution, Narkose und Operation produziert wurde.

2.4. Statistik

Die Veränderungen der Blut- bzw. Plasmaparameter während bzw. nach Dilution ($D_1 - D_4$ bzw. E) sowie unter Narkose und Operation (N und 1. - 3. h) wurden nach dem gepaarten t-Test für verbundene Stichproben mit dem Kontrollwert K_1 verglichen. Dieser ergab sich, wie bereits erwähnt, als arithmetisches Mittel aus den Messungen der fünf Plasmaproben, die am wachen nüchternen Patienten zur Bestimmung des ersten Plasmavolumens entnommen waren. Analog wurden die Messungen unter Furosemid mit dem Kontrollwert K_2 verglichen, der unmittelbar vor Furosemidgabe im Aufwachraum erhoben wurde. Als statistisch sichere Unterschiede wurden Veränderungen mit $2p < 0,05$ angesehen.

Bei den Urinmessungen konnte eine Normalverteilung der Messwerte nicht angenommen werden. Es wurden daher Medianwerte ermittelt und der zweiseitige Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben (Signifikanz $2p < 0,02$) ange-

wendet. Dabei wurden die Werte während Narkose und Operation mit den Ergebnissen während Dilution verglichen und ebenso die Kontrollwerte im Aufwachraum mit den Werten unter Furosemid.

3. Ergebnisse

3.1. Allgemeine Daten

Tabelle 1a zeigt allgemeine Daten der 16 untersuchten Patienten. Die mittlere Operationszeit betrug etwa 3 1/2 Stunden, die mittlere Narkosezeit etwa 5 Stunden. Bezüglich des Bedarfs an Thiopental, Pancuronium, Dehydrobenzperidol (DHB) und Fentanyl sind die Patienten gut mit früheren Untersuchungsgruppen aus unserem Labor vergleichbar (15, 16, 32, 41). Die Supplementierung der Neuroleptanalgesie mit kleinen Mengen eines Inhalationsanaesthetikums war auch in früheren Untersuchungen in ähnlicher Weise gehandhabt worden. Der aus dem Saugerinhalt und den Operationstüchern geschätzte Blutverlust betrug im Mittel 430 ml. Ein Vergleich mit dem tatsächlich gemessenen Blutverlust wird unter 3.11. gezogen. Zur Deckung der Perspiratio insensibilis aus dem Peritoneum wurden intraoperativ im Mittel 4,26 ml/kg x h einer 5 %igen Glukoselösung infundiert, womit die vorgegebene Richtzahl von 4,5 ml/kg x h recht exakt eingehalten werden konnte. Die Natriumzufuhr von Beginn der Dilution bis zum Narkoseende betrug im Mittel 2,39 mmol/kg x h und lag damit um rund 60 % höher als in den oben genannten früheren Untersuchungen (15, 16, 32, 41). Die Natriumretention betrug im Mittel 1,8 mmol/kg x h, entsprechend 75 % des zugeführten Natriums. Die Beziehung zwischen Natriumzufuhr und Natriumbilanz, insbesondere auch im Vergleich mit früheren Untersuchungen, wird unter 3.10. näher untersucht.

Alter [Jahre]	58,56 ±8,85	Fentanyl [$\mu\text{g}/\text{kg} \times \text{h}$]	± 3,82 0,81
Größe [cm]	168,80 ±7,88	Enfluran [Vol%]	± 0,30 0,22
Gewicht [kg]	69,78 ±9,51	geschätzter Blutverlust [ml]	431 ±227
Narkosezeit [min]	300,00 ±95,10	Glukose- zufuhr [$\text{ml}/\text{kg} \times \text{h}$]	4,26 ±1,22
Operations- zeit [min]	251,31 ±94,86	Natrium- zufuhr [$\text{ml}/\text{kg} \times \text{h}$]	2,39 ±0,35
Thiopental [mg/kg]	5,14 ±0,58	Natrium- retention [$\text{mmol}/\text{kg} \times \text{h}$]	1,80 ±0,51
Pancuronium [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	161,58 ±35,41	Kaliumzufuhr [mmol]	37,33 ±10,33
DHB [$\mu\text{g}/\text{kg}$]	142,01 ±40,87		

Tab. 1 a

Allgemeine Daten der 16 untersuchten Patienten, mittlere Zufuhren von Thiopental, Pancuronium, Dehydrobenzperidol, Fentanyl und Enfluran und Zufuhren an Glukoselösung, Natrium und Kalium.

In Tabelle 1b sind die Grundleiden und die operativen Eingriffe der 16 untersuchten Patienten dargestellt. Bei 10 Patienten erfolgten Operationen im Bereich von Colon und Rektum, bei 4 Patienten wurden Eingriffe im Bereich der Gallenwege durchgeführt und bei je einem Patienten erfolgte eine Nachresektion des Magens bei Zustand nach Billroth II bzw. eine Gastroenterostomie bei Magenkarzinom. Es ist ersichtlich, daß primär operative Eingriffe gewählt wurden, die keinen allzu großen Blutverlust erwarten ließen. Bei Eingriffen mit größeren Blutverlusten, wie z.B. Whipple'sche Operation, hätte der intraoperative Blutverlust nicht über drei Stunden mit Vollelektrolytlösung allein erfolgen können, sondern es wären Kolloidzufuhren und Bluttransfusionen nötig gewesen, die die von uns geplanten Untersuchungen bezüglich Blutvolumen und intravasaler Proteinmenge unmöglich gemacht hätten. Darüberhinaus war uns zur Durchführung der Untersuchungen unter Furosemid auch an einer möglichst stabilen postoperativen Phase gelegen. Postoperative Blutverluste wurden bei den von uns untersuchten Patienten nicht registriert und dürften aufgrund der beobachteten Haematokritwerte (s. Abb. 11 und Tab. 4a) auch gering gewesen sein.

Pat.	Diagnose	Operation	PV
1	Colon-Neoplasma	Quercolonresektion	
2	Gallenblasenhydrops	Cholecystektomie	
3	Colon-Neoplasma	Hemicolektomie	+
4	Cholecysto-duodenale Fistel	Cholecystektomie	+
5	Gallengangverschluß	Re-Hepatico-Jejunostomie	
6	Rektum-Neoplasma	abdomino-perineale Exstirpation	+
7	Magen-Neoplasma	Probelaaparotomie und Gastroenterostomie	
8	Rektum-Neoplasma	abdomino-perineale Exstirpation	
9	Sigma-Neoplasma	abdomino-perineale Exstirpation	+
10	Rektum-Neoplasma	anteriore Resektion	+
11	Choledocholithiasis	Gallengangsrevision	+
12	Rektum-Neoplasma	abdomino-perineale Exstirpation	+
13	Magenneoplasma	Billroth II-Nachresektion	+
14	Colon-Neoplasma	Anus praeter	
15	Colon-Neoplasma	Hemicolektomie	+
16	Choledocholithiasis	Gallengangsrevision	+

Tab. 1 b: Grundleiden und operative Eingriffe bei den 16 untersuchten Patienten. Bei den in Spalte "PV" angekreuzten Patienten wurden zwei Bestimmungen des Plasmavolumens mit Evans Blue durchgeführt.

3.2. Befunde zur isotonen Haemodilution und Haemo- konzentration

Tabelle 2 und Abb. 5 zeigen Veränderungen des Haematokrits sowie des Blutvolumens und des Plasmavolumens in Prozent vom Kontrollwert während Dilution und Narkose bzw. unter Furosemid. Es ist ersichtlich, daß während der 30 minütigen Schnellinfusion, während der die Zufuhr von Vollelektrolytlösung rasch und praktisch mit konstanter Geschwindigkeit erfolgte, der Haematokrit innerhalb der ersten 7 Minuten zunächst rasch auf etwa 90 % vom Ausgangswert und dann nur noch sehr langsam bis auf minimal 87 % abfiel. Etwa 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion war der Haematokrit wieder auf etwa 93 % angestiegen und lag auch nach im Mittel 70 Minuten Narkose bei etwa 91 % vom Kontrollwert.

Aus Tabelle 4 a geht hervor, daß der Kontrollwert für den Haematokrit im Wachzustand und vor Beginn der Schnellinfusion für die 16 untersuchten Patienten im Mittel 37,9 Vol% betrug. Bei den 11 Patienten, die wir postoperativ im Aufwachraum der Applikation von Furosemid unterzogen, betrug der neue Kontrollwert vor Furosemidgabe 37,0 Vol% (Tab. 4 b). Bei diesen 11 Patienten hatte der präoperative Kontrollwert für den Haematokrit 36,8 Vol% betragen. Abb. 5 oben zeigt, daß unter Furosemid der Haematokrit bereits nach 15 Minuten auf rund 105 % vom Ausgangswert anstieg und dann bei etwa 106 % unter Furosemid konstant blieb.

Entsprechend den Haematokritveränderungen stieg das Blutvolumen (BV_2) unter Dilution zunächst rascher und dann langsamer auf maximal 115 % des Ausgangswerts an. Es betrug 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion etwa 108 % und bei Hautschnitt etwa 110 % vom Ausgangswert. Unter Furosemid im Aufwachraum sank das Blutvolumen nach 15 Minuten auf 95 % und änderte sich dann praktisch nicht mehr. Das aus den Haematokritveränderungen berechnete Plasmavolumen (PV_2) zeigte einen

	Hk ₂ [%]	BV ₂ [%]	PV ₂ [%]
D ₁	91,54 ** ± 2,79	109,33 ** ± 3,38	115,09 ** ± 5,23
D ₂	88,17 ** ± 2,79	113,60 ** ± 4,66	122,22 ** ± 8,23
D ₃	87,06 ** ± 5,22	115,23 ** ± 6,49	124,88 ** ± 10,88
D ₄	87,51 ** ± 5,95	114,77 ** ± 7,64	124,13 ** ± 12,81
E	92,61 ** ± 5,94	108,37 ** ± 6,65	113,79 ** ± 10,90
N	91,27 ** ± 4,49	109,61 ** ± 5,33	116,07 ** ± 9,30
L ₁	105,10 * ± 4,43	95,29 * ± 3,70	92,60 * ± 5,41
L ₂	105,82 * ± 4,27	94,62 ** ± 3,76	91,61 ** ± 5,64
L ₃	106,32 * ± 6,46	94,34 * ± 5,28	91,28 * ± 7,74
L ₄	105,99 * ± 7,84	94,78 * ± 6,49	92,01 * ± 9,67

Tab. 2: Haematokrit (Hk₂, theoretisches Blutvolumen (BV₂) und theoretisches Plasmavolumen (PV₂) in Prozent vom Ausgangswert unter der Schnellinfusion (D₁ - D₄), 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion (E), nach im Mittel 70 Minuten Narkose (N), aber vor Operationsbeginn, und unter Furosemid (L₁ - L₄).
 *und ** bedeuten statistisch sichere Abweichungen von den Kontrollwerten K₁ bzw. K₂ mit p < 0,05 - 0,01 bzw. p < 0,005 - 0,001

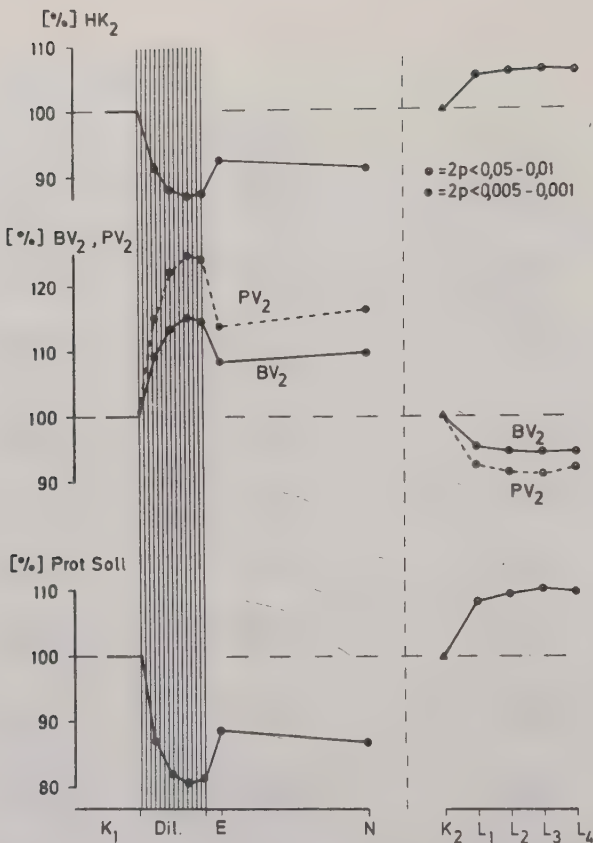


Abb. 5: Haematokritwert (Hk_2), theoretisches Blutvolumen (BV_2), theoretisches Plasmavolumen (PV_2) und aufgrund der Haematokritveränderungen berechnete Plasmaproteinkonzentration (Prot-Soll) in Prozent vom Ausgangswert als arithmetische Mittelwerte während Bestimmung des ersten Plasmavolumens (K_1), während und nach Schnellinfusion ($D_1 - D_4$ und E) bei Hautschnitt (N) nach im Mittel 70 Minuten Nar- kose, unmittelbar vor (K_2) und bis zu 60 Minuten nach Furosemidgabe ($L_1 - L_4$). Die Signifikanzberechnungen nach dem gepaarten t-Test für verbundene Stichproben gegen die Kontrollwerte K_1 bzw. K_2 .

analogen Verlauf mit einem Anstieg auf maximal 120 % unter Dilution und einem Abfall auf minimal 91 % unter Furosemid. Legt man ein mittleres Körpergewicht unserer Patienten von 70 kg (s. Tab. 1a) und ein mittleres Plasmaausgangsvolumen von 46 ml/kg (s. Tab. 16) zugrunde, so entsprechen die berechneten Veränderungen des Plasmavolumens einer maximalen Zunahme um im Mittel rund 800 ml unter Dilution und einer maximalen Abnahme um im Mittel rund 300 ml unter Furosemid.

In Abb. 5 unten und in Tab. 3 Mitte sind die aus den gemessenen Änderungen des Haematokrits und den berechneten Änderungen des Blutvolumens (BV_2) kalkulierten theoretischen Änderungen der Plasmaproteinkonzentration (Prot-Soll) in Prozent vom Ausgangswert dargestellt. Es zeigt sich, daß die Plasmaproteinkonzentration unter Dilution theoretisch auf minimal etwa 81 % vom Ausgangswert hätte abfallen müssen und unter Furosemid auf maximal etwa 110 % hätte ansteigen sollen.

In Tabelle 3 und Abb. 6 sind diesen theoretischen Änderungen der Plasmaproteinkonzentration die tatsächlich registrierten Änderungen gegenübergestellt. Es ist ersichtlich, daß kalkulierte und gemessene Plasmaproteinkonzentration unter Haemodilution und Haemokonzentration praktisch gleich verliefen.

	Prot-Ist [%]	Prot-Soll [%]	Prot-Ist/Soll [%]
D ₁	87,37 * ± 3,85	87,06 ** ± 3,97	100,46 ± 4,76
D ₂	81,92 ** ± 4,92	82,17 ** ± 5,61	99,82 ± 4,34
D ₃	79,24 ** ± 5,75	80,70 ** ± 7,68	98,45 ± 4,81
D ₄	79,59 ** ± 7,12	81,39 ** ± 8,65	98,03 ± 5,38
E	87,23 ** ± 6,80	88,69 ** ± 9,02	98,64 ± 4,68
N	84,74 ** ± 7,91	86,85 ** ± 6,78	97,64 ± 6,01
L ₁	105,05 * ± 6,61	108,36 * ± 7,10	97,02 * ± 3,42
L ₂	108,17 * ± 7,15	109,55 ** ± 6,86	98,84 ± 4,93
L ₃	110,04 * ± 8,70	110,36 * ± 10,58	99,98 ± 5,81
L ₄	108,79 * ± 9,30	109,90 * ± 12,97	99,62 ± 5,86

Tab. 3: Gemessene Plasmaproteinkonzentration (Prot-Ist) und aufgrund der Haematokritveränderungen berechnete Plasmaproteinkonzentration (Prot-Soll) in Prozent vom Ausgangswert und der Quotient aus beiden als Prozentzahl. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 2.

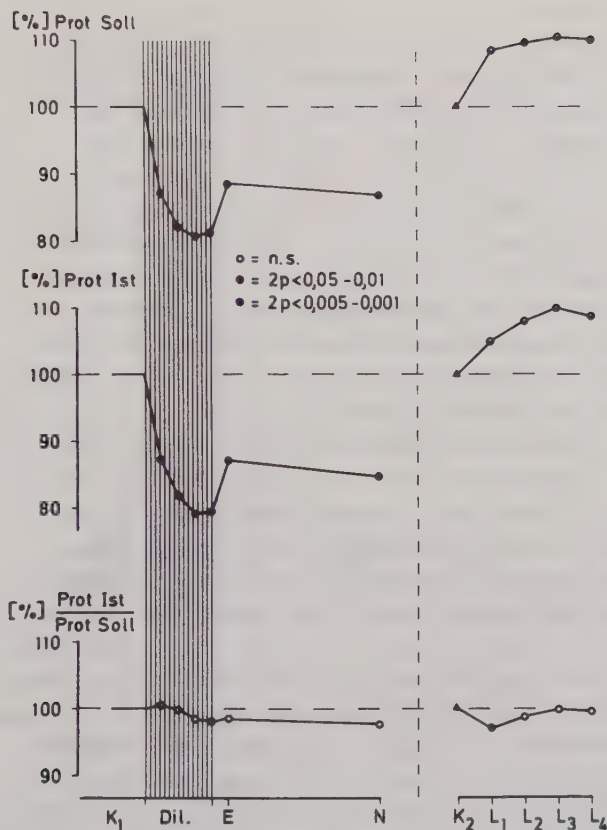


Abb. 6: Berechnete Plasmaproteinkonzentration (Prot-Soll), tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration (Prot-Ist) in Prozent vom Ausgangswert und der Quotient aus beiden als Prozentzahl. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 5.

Das Verhältnis dieser beiden Größen kann auch als Quotient Prot-Ist/Soll ausgedrückt werden, wobei ein Wert von 100 % völlige Identität der beiden Größen bedeutet. Aus Abb. 6 und Tab. 3 geht hervor, daß Prot-Ist/Soll bei D_3 und D_4 , das heißt etwa 22 und 30 Minuten nach Beginn der Schnellinfusion, im Mittel auf 98,5 bzw. 98,0 % abgesunken war und auch 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion mit 98,6 % erniedrigt blieb. Auch nach 70 Minuten Narkose lag der Wert mit im Mittel 97,6 % unter der Identitätslinie für Prot-Ist und Prot-Soll. Das bedeutet, daß bei diesen Meßpunkten die intravasale Proteinkonzentration und damit möglicherweise auch die intravasale Proteinmenge tatsächlich um 1,5 - 2,5 % niedriger gemessen wurde, als sie, entsprechend dem Dilutionsmodell, aufgrund der gemessenen Haematokritveränderungen hätte sein sollen. Die genannten Veränderungen sind allerdings statistisch nicht signifikant. 15 Minuten nach Furosemidgabe war der Quotient Prot-Ist/Soll mit 97,0 % statistisch sicher erniedrigt und stieg dann bis 45 Minuten nach Furosemid auf 100 % an. Die möglichen Ursachen der Erniedrigung der gemessenen Plasmaproteinwerte gegenüber den theoretisch vorausgesagten sowohl unter Haemodilution als auch unter Haemokonzentration sollen unten ausführlich diskutiert werden (siehe Kap. 4.4.2.).

In Abb. 7 ist eine andere Darstellung des Verhältnisses zwischen theoretisch vorausgesagter und tatsächlich gemessener Plasmaproteinkonzentration gewählt worden. Es zeigt sich, daß zwar, statistisch betrachtet, eine relativ enge lineare Beziehung zwischen Prot-Ist und Prot-Soll besteht ($r = 0,89$), daß aber im Einzelfall unter den gegebenen Bedingungen von Haemo-

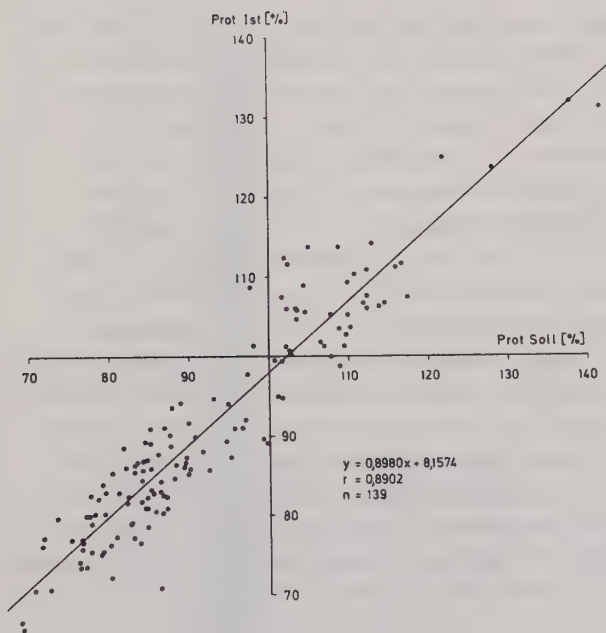


Abb. 7: Beziehung zwischen vorausberechneten Soll-Werten der Plasmaproteinkonzentration und den tatsächlich gemessenen Ist-Werten während Dilution, Narkose, vor und nach Furosemid. Lineare Regression und Korrelation für 139 Wertepaare.

dilution und Haemokonzentration eine tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration um 6 - 8 % von der theoretisch vorausberechneten abweichen kann. Dies stellt jedoch keineswegs die mathematisch vorgegebenen Beziehungen in den Formeln I und II der Abb. 1 in Frage, sondern es besagt lediglich, daß im intakten Organismus Störmöglichkeiten auftreten können und daß auch einfache Meßmethoden, wie die Bestimmung des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration, Fehlerquellen beinhalten können, die im Rahmen einer gewissen Schwankungsbreite zu Divergenzen zwischen theoretisch vorausgesagten und tatsächlich gemessenen Werten führen können. Die gefundene Korrelationsgerade in Abb. 7 liegt geringfügig unterhalb der Identitätslinie. Dies hängt damit zusammen, daß, wie oben dargestellt, die tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration zu bestimmten Meßzeitpunkten (D_3 , D_4 , N , L_1) mehr oder weniger deutlich unter der theoretisch vorausgesagten lag (Prot-Ist/Soll unter 100 %).

3.3. Mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration

In Abb. 8 und Tabelle 4 a und b sind die Absolutwerte für Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration während Haemodilution und Haemokonzentration dargestellt. Es zeigt sich, daß unter der Schnellinfusion der MCHC von einem Ausgangswert von 30,9 g/100 ml bis auf minimal 30,2 g/100 ml abfiel und nach 70 Minuten Narkose den Ausgangswert wieder erreichte. Unter der Furosemidgabe waren keine sicheren Veränderungen des MCHC erkennbar. Der Abfall des MCHC während der Schnellinfusion, der nach 7 und 22 Minuten (D_1 und D_3) statistisch zu sichern war, bedeutet, daß in dieser Phase eine geringe Volumenzunahme der Erythrozyten erfolgte.

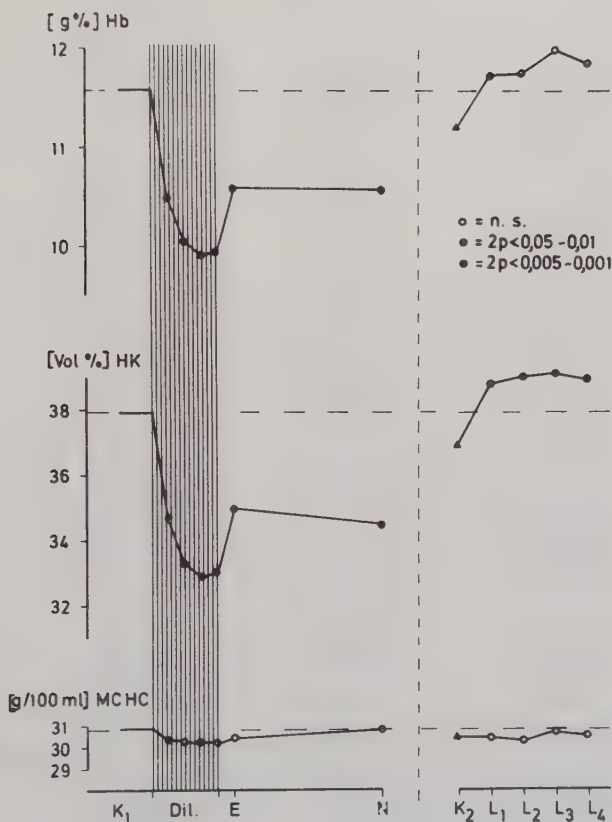


Abb. 8: Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und daraus resultierende mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration als arithmetische Mittelwerte von 16 bzw. 11 Patienten. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 5.

	Hb [g/100 ml]	Hk [Vol%]	MCHC [g/100 ml]
K ₁	11,65 ± 1,21	37,87 ± 4,27	30,90 ± 1,87
D ₁	10,49 ** ± 1,04	34,66 ** ± 4,00	30,41 * ± 2,38
D ₂	10,05 ** ± 0,91	33,31 ** ± 3,27	30,28 ± 2,66
D ₃	9,92 ** ± 0,95	32,88 ** ± 3,42	30,27 ** ± 2,10
D ₄	9,95 ** ± 0,94	33,05 ** ± 3,60	30,24 ± 2,48
E	10,63 ** ± 1,11	34,98 ** ± 3,76	30,46 ± 2,14
N	10,60 ** ± 1,07	34,50 ** ± 3,63	30,80 ± 2,13
1.h	10,95 ** ± 1,26	35,67 ** ± 3,94	30,75 ± 2,19
2.h	10,95 ** ± 1,28	35,74 * ± 3,92	30,67 ± 1,94
3.h	10,74 ** ± 1,17	36,37 * ± 4,44	29,60 ± 1,58

Tab. 4a: Haemoglobinkonzentration und Haematokrit und daraus resultierende mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC) in Gramm pro 100 ml Erythrozyten unter Kontrollbedingungen während Bestimmung des ersten Plasmavolumens (K₁), während und nach Schnellinfusion (D₁ - D₄ und E) und während Narkose und Operation (N und 1. - 3. h).

	Hb [g/100 ml]	Hk [Vol%]	MCHC [g/100 ml]
K ₁ (n = 11)	11,60 ± 0,83	36,81 ± 3,16	31,66 ± 1,63
K ₂	11,23 ± 1,44	36,98 ± 4,88	30,45 ± 2,02
L ₁	11,78 * ± 1,43	38,80 * ± 4,87	30,41 ± 1,90
L ₂	11,79 * ± 1,38	39,06 ** ± 4,67	30,27 ± 2,10
L ₃	12,00 ± 1,35	39,17 ** ± 4,37	30,70 ± 2,14
L ₄	11,86 * ± 1,40	38,89 * ± 4,74	30,51 ± 2,06

Tab. 4b: Haemoglobinkonzentration, Haematokrit und mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC) in Gramm pro 100 ml Erythrozyten unmittelbar vor und bis zu 60 Minuten nach Furosemidgabe (L₁ - L₄). K₁ (n=11) ist der Mittelwert der Parameter für die 11 Patienten, die Furosemid erhielten, vor Beginn der Schnellinfusion.

Die Ursachen für diese und die möglichen Effekte auf den Quotienten Prot-Ist/Soll werden unten diskutiert.

3.4. Säure-Basen-Status

Abb. 9 und Tabelle 5 a und b zeigen die Veränderungen von pH, arteriellem P CO_2 und base-excess im Extrazellulärraum (ECF-BE) während Haemodilution und Haemokonzentration. Es wird deutlich, daß mit Beginn der Schnellinfusion der pH-Wert rasch und mehr oder weniger kontinuierlich von etwa 7,37 auf etwa 7,31 abfiel. Dies war bei nahezu konstantem Pa CO_2 durch einen deutlich sichtbaren Abfall des ECF-BE um im Mittel etwa 3,5 mmol/l verursacht. Unter Narkose und Operation lag der pH-Wert wieder im Bereich der Kontrolle, was bei nahezu konstant erniedrigtem ECF-BE durch einen Abfall des Pa CO_2 von 40 auf etwa 35 torr verursacht war. Diese geringgradige Hypokapnie ist ein typischer Effekt der maschinellen Beatmung unter Narkose und führte hier bei fortbestehender metabolischer Azidose zu einer weitgehenden Normalisierung des pH-Werts. Bei Beurteilung der unter Narkose und Operation deutlich erniedrigten ECF-BE-Werte muß noch berücksichtigt werden, daß die Patienten während dieser Phase im Mittel 140 mmol Natriumbicarbonat erhielten. Das heißt, ohne diese Zufuhr an Pufferbasen wäre der base-excess unter der Operation vermutlich weiter abgefallen. Die zweiten Kontrollwerte nach 30 Minuten im Aufwachraum zeigten wieder eine bedeutende Azidose mit einem mittleren pH-Wert von 7,29, einem PaCO_2 von 44 torr und einem ECF-BE von -5,2 mmol/l. Auffälligerweise kam es unter

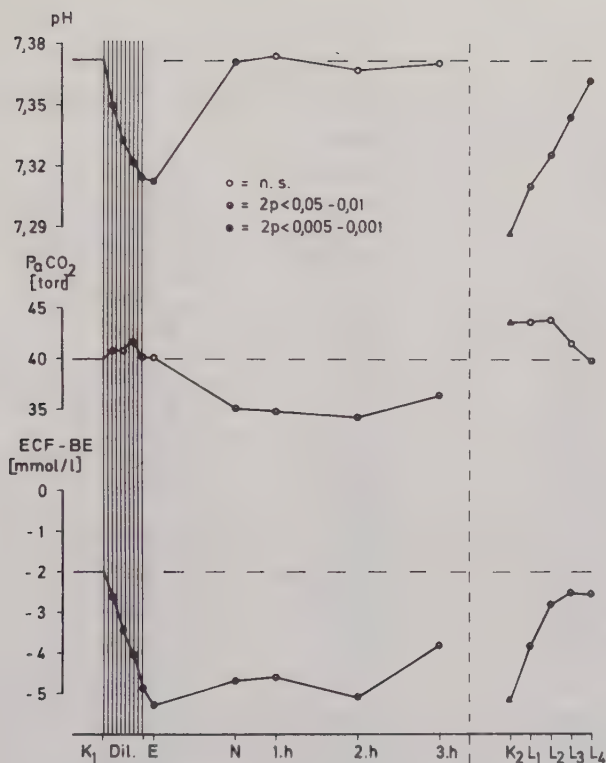


Abb. 9: Veränderungen von pH-Wert, arteriellem Kohlensäurepartialdruck (PaCO_2) und base-excess im Extrazellulärraum (ECF-BE) während Bestimmung des ersten Plasmavolumens (K_1), während und nach Schnellinfusion ($D_1 - D_4$ und E), während Narkose und Operation (N und 1. - 3. h), unmittelbar vor (K_2) und bis zu 60 Minuten nach Furosemidgabe ($L_1 - L_4$). Signifikanzberechnungen wie in Abb. 5.

	pH	PaCO ₂ [torr]	ECF-BE [mmol/l]
K ₁	7,372 ±0,028	39,36 ±5,15	-2,01 ±4,13
D ₁	7,350 ** ±0,035	40,86 * ±5,38	-2,68 * ±4,14
D ₂	7,336 ** ±0,034	40,73 ±6,00	-3,46 ** ±4,08
D ₃	7,322 ** ±0,046	41,24 * ±5,30	-4,05 ** ±3,90
D ₄	7,314 ** ±0,036	40,50 ±4,58	-4,89 ** ±3,72
E	7,313 ** ±0,034	40,08 ±4,88	-5,28 ** ±4,14
N	7,371 ±0,055	35,09 * ±4,76	-4,66 * ±2,76
1.h	7,374 ±0,057	34,79 * ±4,93	-4,59 * ±2,68
2.h	7,368 ±0,060	34,21 * ±4,65	-5,09 * ±3,35
3.h	7,371 ±0,052	36,38 * ±6,27	-3,81 * ±3,34

Tab. 5a: Veränderungen von pH-Wert, arteriellem Kohlen-
säurepartialdruck (PaCO₂) und base-excess im
Extrazellulärraum (ECF-BE) während Dilution,
Narkose und Operation. Symbole für die Meß-
zeitpunkte wie in Tab. 4a.

	pH	PaCO ₂ [torr]	ECF-BE [mmol/l]
K ₁ (n=11)	7,377	39,19 [torr]	-1,74 [mmol/l]
	±0,030	±5,31	±4,79
K ₂	7,287	43,65	-5,15
	±0,054	±5,54	±2,46
L ₁	7,310 *	43,65	-3,83 *
	±0,053	±5,14	±1,94
L ₂	7,326 *	43,87	-2,78 *
	±0,058	±5,56	±1,94
L ₃	7,344 **	41,49	-2,52 *
	±0,037	±2,99	±2,25
L ₄	7,362 **	39,84	-2,55 *
	±0,041	±3,44	±2,28

Tab. 5b: pH-Wert, arterieller Kohlensäurepartialdruck (PaCO₂) und base-excess im Extrazellulärraum (ECF-BE) unmittelbar vor und unter Furosemid. Symbole für die Maßzeitpunkte wie in Tab. 4b.

Furosemid zu einem raschen und signifikanten Anstieg des base-excess bis auf etwa $-2,5$ mmol/l, der bei Normalisierung des PaCO_2 auch zu einer weitgehenden Normalisierung des pH-Werts auf etwa 7,36 führte. Die doch deutlichen Veränderungen von pH und base-excess unter Haemodilution und Haemokonzentration sollen ebenfalls später ausführlich diskutiert werden (siehe dazu Kap. 4.2.).

In Tab. 8 a und b (siehe unten) sind die Mittelwerte für den Partialdruck des Sauerstoffs im arteriellen Blut (PaO_2) während des gesamten Untersuchungsgangs dargestellt. PaO_2 ergab am wachen praemedizierten Patienten vor Beginn der Schnellinfusion in Anbetracht des mittleren Lebensalters von etwa 60 Jahren mit im Mittel etwa 72 torr einen typischen Wert. Während und nach Schnellinfusion im Wachzustand wurden keine sicheren Änderungen dieser Größe beobachtet. Unter Narkose und Operation lag der Sauerstoffpartialdruck mit im Mittel etwa 120 torr deutlich über dem Kontrollwert im Wachzustand. Dies erklärt sich zwanglos damit, daß die Patienten während dieser Zeit mit einer mittleren inspiratorischen Sauerstoffkonzentration von 35 - 40 % maschinell beatmet wurden. Auch im Aufwachraum lag PaO_2 im Mittel knapp über 100 torr, da die Patienten zu diesem Zeitpunkt ein sauerstoffangereichertes Gemisch über Maske atmeten. Eine Änderung des Sauerstoffpartialdrucks nach der Bolusinjektion von Furosemid wurde nicht beobachtet.

3.5. Natrium und Kalium im Plasma und Plasmaosmolarität

Abb. 10 und Tab. 6 a und b zeigen das Verhalten von Plasmanatrium- und Plasmakaliumspiegel und Veränderungen der Plasmaosmolarität. Das Plasmanatrium stieg unter der Schnellinfusion von einem Ausgangswert von 141,8 geringfügig, aber signifikant, bis auf maximal 143,6 mmol/l an und lag gegen Ende der Operation geringfügig unter dem Ausgangswert. Unter Furosemid lagen die Plasmanatriumwerte um 140 mmol/l und zeigten keine sicheren Veränderungen.

Der Plasmakaliumspiegel zeigt mit 3,3 mmol/l bei der ersten Kontrolle ausgesprochen niedrige Werte. Diese Hypokaliaemie bei wachen nüchternen Patienten vor Laparotomie wurde in unserem Labor auch in früheren Untersuchungen beobachtet (15, 16, 41). Sie dürfte in der vorliegenden Studie unter anderem deswegen besonders ausgeprägt gewesen sein, da bei den Patienten mit Dickdarreingriffen in der Regel ausgedehnte präoperative Darmspülungen ausgeführt wurden, die nach unserer Erfahrung häufig zu enteralen Kaliumverlusten führen. Der Plasmakaliumspiegel wurde unter der Schnellinfusion nur geringfügig, wenn auch statistisch sicher, bis auf etwa 3,5 mmol/l angehoben. Der weitere deutliche Anstieg der Plasmakaliumkonzentration während der Operation bis im Mittel maximal 4,4 mmol/l dürfte dadurch zustande gekommen sein, daß die Patienten in dieser Phase im Durchschnitt etwa 40 mmol Kaliumchlorid substituiert erhielten. Der zweite Kontrollwert im Aufwachraum vor Furosemidgabe lag im Mittel bei 3,8 mmol/l. Interessanterweise sank der Plasmakaliumspiegel trotz ausgeprägter Furosemiddiurese über die nächsten 60 Minuten praktisch nicht ab.

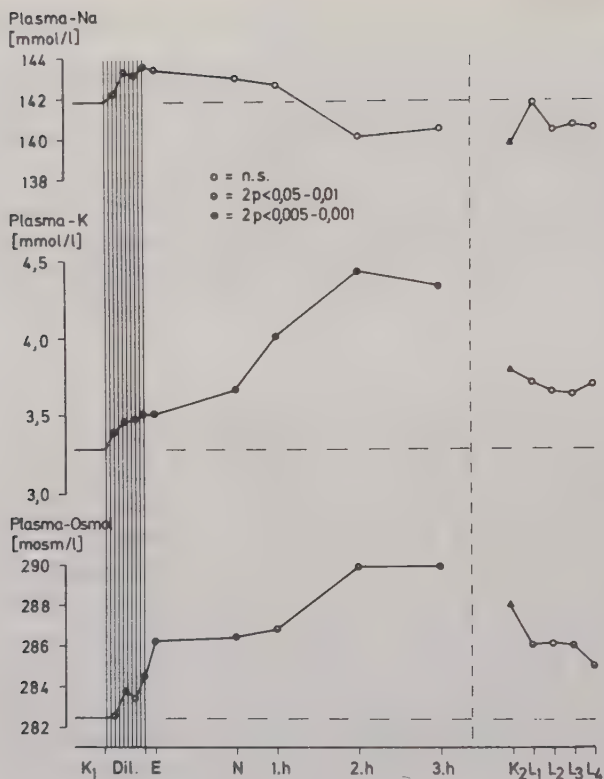


Abb. 10: Verlauf von Plasmanatrium, Plasmakalium und Plasmaosmolarität als arithmetische Mittelwerte von 16 bzw. 11 Patienten. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 9.

	P Na [mmol/l]	P K [mmol/l]	P osmol [mosm/l]
K ₁	141,84 ± 4,06	3,29 ± 0,34	282,45 ± 5,03
D ₁	142,20 ± 2,92	3,40 ** ± 0,32	282,56 ± 5,29
D ₂	143,34 * ± 3,40	3,47 ** ± 0,33	283,81 * ± 5,88
D ₃	143,13 * ± 3,25	3,47 ** ± 0,39	283,44 ± 5,44
D ₄	143,58 * ± 3,22	3,52 ** ± 0,35	284,50 ** ± 5,59
E	143,40 * ± 3,38	3,52 ** ± 0,35	286,25 ** ± 5,86
N	142,98 ± 3,40	3,67 ** ± 0,32	286,44 ** ± 4,99
1.h	142,64 ± 2,98	4,02 ** ± 0,33	286,88 * ± 6,72
2.h	140,03 ± 3,20	4,43 ** ± 0,57	288,93 * ± 8,10
3.h	140,45 ± 3,75	4,33 ** ± 0,84	289,23 ** ± 6,65

Tab. 6a: Verlauf von Plasmanatrium, Plasmakalium und Plasmaosmolarität während Dilution, Narkose und Operation. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 a.

	P Na [mmol/l]	P K [mmol/l]	P osmol [mosm/l]
K ₁ (n=11)	142,87 ±4,09	3,19 ±0,35	281,79 ±4,72
K ₂	139,66 ±5,13	3,79 ±0,58	288,05 ±7,52
L ₁	141,70 ±3,97	3,71 ±0,46	286,09 * ±7,20
L ₂	140,29 ±3,85	3,66 ±0,33	286,18 ±6,66
L ₃	140,61 ±4,28	3,63 ±0,34	286,09 * ±7,54
L ₄	140,45 ±4,18	3,71 ±0,38	285,00 * ±7,42

Tab. 6b: Verlauf von Plasmanatrium, Plasmakalium und Plasmaosmolarität unmittelbar vor und unter Furosemid. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 b.

Die Plasmaosmolarität stieg unter der Schnellinfusion von einem Ausgangswert von im Mittel 282,5 mosm/l bis auf etwa 286 mosm/l an. Während Narkose und Operation kam es zu einem weiteren mäßigen Anstieg der Osmolarität bis auf maximal 289 mosm/l. Der zweite Kontrollwert im Aufwachraum betrug 288 mosm/l. Unter Furosemid kam es zu einem geringfügigen aber statistisch sicheren Abfall bis auf 285 mosm/l.

3.6. Zink im Plasma und im Erythrozyten

In Abb. 11 sind der Verlauf des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration (hier in Absolutwerten) und ebenso die Veränderungen des Plasmazinkspiegels in Mikrogramm pro 100 ml Plasma dargestellt. Es wird zunächst deutlich, daß Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration sowohl unter Dilution als auch unter Furosemid ein weitgehend gleichsinniges Verhalten zeigten. Unter der Operation dagegen war ein geringfügiger Anstieg des Haematokrits mit einem kontinuierlichen Abfall der Plasmaproteinkonzentration vergesellschaftet. Diese Diskrepanz zwischen Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration während fortschreitender Laparotomie, die ja keinesfalls mit dem Dilutionsmodell in Einklang steht, soll unter Kapitel 3.11. weiter erörtert werden.

Der deutliche Anstieg der Plasmaproteinkonzentration von der 3. Operationsstunde zum zweiten Kontrollwert im Aufwachraum war nicht etwa dadurch bedingt, daß das Kollektiv, das primär der Dilution unterzogen wurde, nicht identisch war mit dem, das späterhin auch Furosemid erhielt (1. Kontrollwert vor Schnellinfusion $6,21 \pm 0,47\text{g}/100\text{ ml}$, $n=16$, 1. Kontrollwert der Patien-

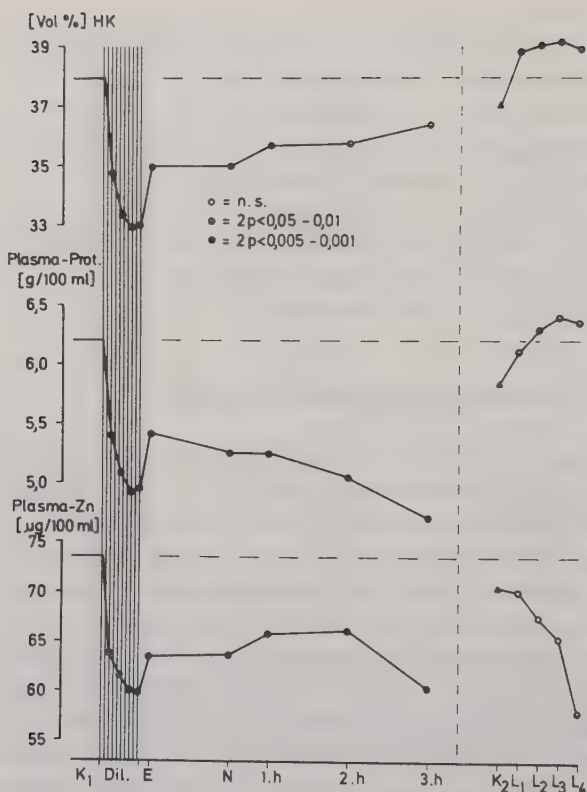


Abb. 11: Verlauf von Haematokrit und Plasmaprotein-
konzentration in Absolutwerten und Plasma-
zinkspiegel als arithmetische Mittelwerte
von 16 bzw. 11 Patienten. Symbole für die
Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie
in Abb. 9.

ten, die später Furosemid erhielten, $6,26 \pm 0,38 \text{ g}/100 \text{ ml}$, $n = 11$, siehe auch Tab. 7 b). Er war vielmehr ganz eindeutig dadurch verursacht, daß die Patienten zwischen den beiden Messungen im Mittel rund 600 ml einer 5 %igen Albuminlösung, entsprechend 30 g Albumin erhalten hatten. Die Absolutwerte für die Plasmaproteinkonzentration und den Plasmazinkspiegel sind im übrigen auch in Tab. 7 a und 7 b dargestellt. Der Plasmazinkspiegel sank von einem Kontrollwert im Wachzustand von $73,7 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ unter der Dilution auf minimal $59,9 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ab und zeigte unter Narkose und Operation mit etwa 60 bis $65 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ gegenüber dem Kontrollwert erniedrigte Werte. Das weitgehend parallele Verhalten von Plasmazinkspiegel und Plasmaproteinkonzentration während Dilution, Narkose und Operation kommt in Abb. 11 deutlich zum Ausdruck. Der Plasmazinkspiegel war auch beim 2. Kontrollwert im Aufwachraum gegenüber dem Wert der dritten Operationsstunde wieder deutlich angestiegen, zeigte in der nächsten Stunde aber ein zur Plasmaproteinkonzentration deutlich gegensinniges Verhalten mit einem markanten Abfall von im Mittel 70,5 auf etwa $58 \text{ } \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (s. auch Tab. 7 b).

In Abb. 12 ist die Plasmazinkkonzentration einerseits in Mikrogramm pro 100 ml Plasma und andererseits in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein dargestellt. Letztere Werte finden sich auch in Tab. 7 a und b. Es wird deutlich, daß die Plasmazinkkonzentration, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration während der Dilution keineswegs abnahm, und mit Fortschreiten der Operation sogar von einem Ausgangswert von im Mittel $11,9 \text{ } \mu\text{g}/\text{g}$ Protein bis auf maximal $13,4 \text{ } \mu\text{g}/\text{g}$ Protein signifikant zunahm. Der 2. Kontrollwert 30 Minuten nach

	Prot [g/100 ml]	P Zink [μ g/100 ml]	P Zink [μ g/g]
K ₁	6,21 ± 0,47	73,67 ± 12,81	11,93 ± 2,11
D ₁	5,42 ** ± 0,50	63,87 ** ± 11,83	11,88 ± 2,39
D ₂	5,09 ** ± 0,59	61,60 ** ± 10,65	12,25 ± 2,46
D ₃	4,93 ** ± 0,61	60,01 ** ± 10,17	12,39 ± 2,74
D ₄	4,95 ± 0,69	59,90 ** ± 9,98	12,27 ± 2,36
E	5,43 ** ± 0,69	63,53 ** ± 11,10	11,85 ± 2,37
N	5,26 ** ± 0,70	63,71 ** ± 12,36	12,32 ± 2,86
1.h	5,26 ** ± 0,58	65,83 ** ± 9,98	12,71 * ± 2,50
2.h	5,07 ** ± 0,78	66,19 ** ± 13,18	13,44 * ± 3,42
3.h	4,71 ** ± 0,76	60,57 ** ± 12,48	13,15 * ± 3,07

Tab. 7 a: Verlauf von Plasmaproteinkonzentration (in Absolutwerten), Plasmazinkspiegel und Plasmazinkkonzentration pro Gramm Protein während Dilution, Narkose und Operation. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 a.

	Prot [g/100 ml]	P Zink [μ g/100 ml]	P Zink [μ g/g]
K ₁ (n=11)	6,26 $\pm$ 0,38	74,29 $\pm$ 14,66	11,90 $\pm$ 2,28
K ₂	5,84 $\pm$ 0,56	70,50 $\pm$ 15,48	12,07 $\pm$ 2,21
L ₁	6,11 * $\pm$ 0,50	70,05 $\pm$ 17,11	11,30 ** $\pm$ 2,15
L ₂	6,30 * $\pm$ 0,59	67,61 $\pm$ 15,13	10,75 ** $\pm$ 2,07
L ₃	6,40 * $\pm$ 0,56	65,48 $\pm$ 15,31	10,26 ** $\pm$ 2,17
L ₄	6,36 * $\pm$ 0,38	57,99 * $\pm$ 10,60	9,21 ** $\pm$ 1,76

Tab. 7 b: Verlauf von Plasmaproteinkonzentration (in Absolutwerten), Plasmazinkspiegel und Plasmazinkkonzentration pro Gramm Protein un-
mittelbar vor und unter Furosemid. Meßpunkte wie in Tab. 4 b.

Narkoseende entsprach sehr exakt der 1. Kontrolle. Bemerkenswert ist jedoch, daß im Anschluß daran und im zeitlichen Zusammenhang mit der Furosemidgabe der Plasmazinkspiegel, bezogen auf die Plasmaproteinkonzentration, innerhalb von einer Stunde von im Mittel 12,1 auf 9,2 $\mu\text{g/g}$ Protein hochsignifikant abnahm. Dies Verhalten des Plasmazinkspiegels soll unten noch ausführlich diskutiert werden (siehe dazu Kap. 4.4).

In Tab. 8 a und b und in Abb. 12 unten ist die intraerythrozytäre Zinkkonzentration dargestellt. Dieser Parameter zeigte bei einem Ausgangswert von knapp unter 1300 $\mu\text{g}/100$ ml Erythrozyten während Dilution, Narkose und Operation nur minimal abfallende Tendenz. Lediglich der Mittelwert in der 3. Operationsstunde war signifikant, allerdings nur um rund 3,2 % vom Ausgangswert, erniedrigt. Auch in der frühen postoperativen Phase und unter Furosemid traten keine sichtbaren Veränderungen der intraerythrozytären Zinkkonzentration auf.

3.7. Elektrophorese

Abb. 13 und die Tabellen 9 bis 11 zeigen die Ergebnisse der Elektrophoresen, die aus dem Plasma der Patienten bei allen Meßpunkten durchgeführt wurden. Dabei sind in Tab. 9 die Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen in Relativprozenten während Dilution, Narkose und Operation und in Tab. 10 die selben Veränderungen in Absolutwerten, also in Gramm pro 100 ml Plasma dargestellt. In Tab. 11 sind die entsprechenden Veränderungen postoperativ und unter Furosemid zusammengestellt. Der Verlauf der Absolutwerte aller Plasmaproteinfraktionen entsprach im wesentlichen denen der Gesamtproteinkonzentration mit einem deutlichen Abfall gegenüber den Kontrollwerten

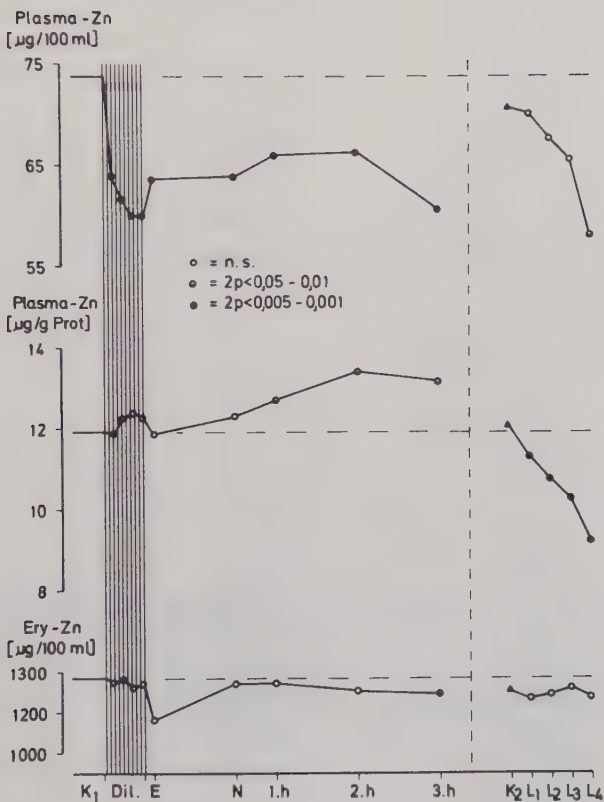


Abb. 12: Verlauf von Plasmazinkspiegel in Mikrogramm pro 100 ml und in Mikrogramm pro Gramm Plasmaprotein und intraerythrozytäre Zinkkonzentration als arithmetische Mittelwerte von 16 bzw. 11 Patienten. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 9.

	Ery-Zink [$\mu\text{g}/100 \text{ ml}$]	PaO ₂ [torr]
K ₁	1284,93 $\pm 119,13$	72,47 $\pm 8,57$
D ₁	1273,86 $\pm 131,60$	69,73 $\pm 9,46$
D ₂	1282,78 $\pm 120,49$	72,07 $\pm 10,82$
D ₃	1263,97 $\pm 112,35$	70,13 $\pm 12,65$
D ₄	1270,62 $\pm 137,95$	69,54 $\pm 10,76$
E	1180,72 $\pm 351,07$	73,13 $\pm 11,46$
N	1270,66 $\pm 135,53$	125,04** $\pm 30,32$
1.h	1274,54 $\pm 131,93$	99,16 * $\pm 32,74$
2.h	1252,35 $\pm 132,37$	124,28 ** $\pm 32,34$
3.h	1244,32 * $\pm 150,74$	123,18 ** $\pm 29,15$

Tab. 8 a: Veränderungen des Erythrozytenzinkspiegels und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks während Dilution, Narkose und Operation. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 a.

	Ery-Zink [$\mu\text{g}/100\text{ ml}$]	PaO ₂ [torr]
K ₁	1312,85	71,1
(n= 11)	$\pm 104,92$	$\pm 7,95$
	1250,15	106,10
K ₂	$\pm 150,11$	$\pm 33,74$
	1236,52	102,74
L ₁	$\pm 128,81$	$\pm 27,19$
	1244,29	102,08
L ₂	$\pm 116,35$	$\pm 27,75$
	1263,04	101,93
L ₃	$\pm 105,54$	$\pm 29,43$
	1235,65	110,29
L ₄	$\pm 140,45$	$\pm 31,47$

Tab. 8 b: Veränderungen der intraerythrozytären Zinkkonzentration und des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks unmittelbar vor und unter Furosemid. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 b.

unter Dilution, Narkose und Operation und einem Anstieg gegenüber dem 2. Kontrollwert unter Furosemid. Eine Feinanalyse der Veränderungen der Plasmaproteinfraktionen kann nur über die Beurteilung der Relativprozente erfolgen, wie sie in Abb. 13 dargestellt ist. Es zeigt sich, daß die Albuminfraktion während der Dilution von im Mittel 50,3 auf maximal 53,5 % signifikant zunahm und auch während Narkose und Operation geringfügig über dem Ausgangswert blieb. Diese Zunahme der Albuminfraktion ging zulasten aller Globulinfraktionen, wobei offenbar die Alpha-2-Globuline die deutlichsten Abnahmen zeigten. Im Aufwachraum und nach Gabe von im Mittel etwa 30g Albumin lag die Albuminfraktion mit etwa 55,6 % höher als bei der 1. Kontrolle. Bemerkenswert ist der weitere signifikante Anstieg der Albuminfraktion bis auf im Mittel 60,5 % 30 Minuten nach Furosemidgabe, der überwiegend durch eine Abnahme der Gamma-Globuline kompensiert wurde. 60 Minuten nach Furosemid entsprach das Elektrophoresemuster praktisch wieder der Ausgangssituation vor Furosemidgabe. Die Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen werden im Zusammenhang mit dem Dilutionsmodell und den Veränderungen des Plasmazinkspiegels noch zur Diskussion gestellt.

3.8. Harnkonzentrierung

In Abb. 14 und 15 und in den Tabellen 12 und 13 ist das Verhalten von Harnzeitvolumen, Urinosmolarität, Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolarität (U/P osmol), der osmolaren Clearance und der Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (TcH_2O) dargestellt. Das Harnzeitvolumen lag, sicherlich verursacht durch die initiale forcierte Volumenexpansion, wesentlich höher als in vergleichbaren früheren Untersuchungen aus un-

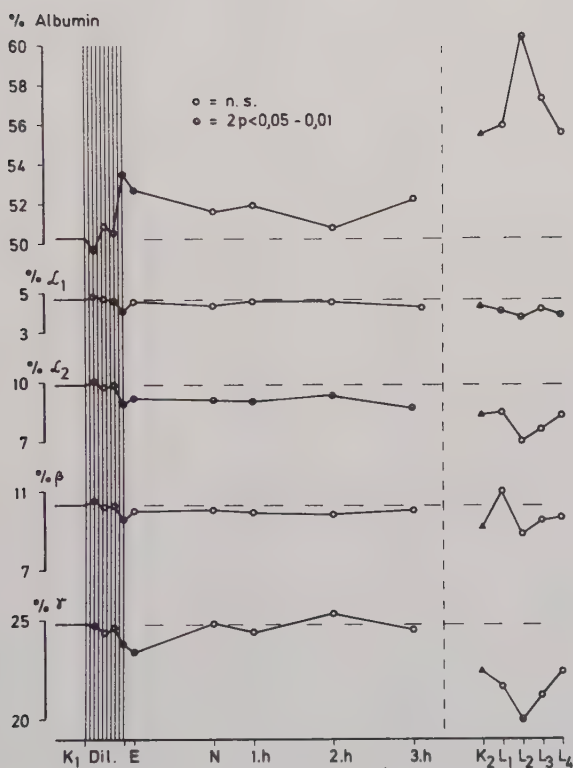


Abb. 13: Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen in der Elektrophorese in Relativprozenten als arithmetische Mittelwerte von 16 bzw. 11 Patienten. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 9.

[Relativprozent]

	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	beta	gamma
	50,29	4,70	9,88	10,32	24,81
K ₁	± 9,30	± 1,40	± 1,47	± 1,34	± 6,25
	49,68	4,89	10,07	10,54	24,75
D ₁	± 9,34	± 1,04	± 1,79	± 1,62	± 6,05
	50,93	4,75	9,75	10,21	24,36
D ₂	± 9,19	± 1,30	± 2,11	± 1,49	± 5,80
	50,54	4,68	9,86	10,25	24,68
D ₃	± 8,36	± 1,14	± 1,85	± 1,41	± 5,71
	53,50 *	4,18 *	8,96 *	9,57	23,79
D ₄	±10,94	± 1,27	± 2,06	± 1,69	± 6,72
	52,71 *	4,61	9,21 *	10,00	23,43 *
E	± 9,65	± 1,32	± 1,78	± 1,30	± 6,58
	51,58	4,42	9,12 *	10,08	24,77
N	±10,62	± 1,51	± 1,96	± 1,67	± 6,89
	51,96	4,64	9,00 *	9,96	24,39
1.h	± 8,59	± 0,99	± 1,57	± 1,59	± 6,19
	50,81	4,60	9,39 *	9,85	25,36
2.h	± 9,02	± 0,97	± 1,23	± 1,63	± 7,40
	52,33	4,37	8,71 *	10,06	24,54
3.h	±10,31	± 1,07	± 1,81	± 1,33	± 7,40

Tab. 9: Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfractionen in Relativprozenten während Dilution, Narkose und Operation. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 a.

[g/100 ml]

	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	beta	gamma
K ₁	3,13 ± 0,59	0,29 ± 0,08	0,60 ± 0,10	0,64 ± 0,11	1,55 ± 0,42
D ₁	2,73** ± 0,55	0,26 ± 0,06	0,54* ± 0,11	0,57** ± 0,12	1,34 ± 0,36
D ₂	2,58** ± 0,56	0,24* ± 0,67	0,49* ± 0,12	0,52** ± 0,10	1,24** ± 0,35
D ₃	2,47** ± 0,45	0,23* ± 0,05	0,49** ± 0,12	0,50** ± 0,10	1,21** ± 0,36
D ₄	2,65** ± 0,63	0,21** ± 0,07	0,47** ± 0,10	0,48** ± 0,12	1,19** ± 0,40
E	2,85* ± 0,54	0,25* ± 0,08	0,51* ± 0,13	0,55** ± 0,13	1,28** ± 0,43
N	2,72** ± 0,65	0,23** ± 0,09	0,48** ± 0,12	0,54* ± 0,15	1,31** ± 0,40
1.h	2,72** ± 0,51	0,24* ± 0,06	0,47** ± 0,09	0,52** ± 0,11	1,29** ± 0,38
2.h	2,54** ± 0,56	0,23* ± 0,06	0,47** ± 0,11	0,50** ± 0,13	1,28** ± 0,43
3.h	2,44** ± 0,52	0,21** ± 0,06	0,41** ± 0,11	0,48** ± 0,12	1,17** ± 0,43

Tab. 10: Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen in Absolutwerten während Dilution, Narkose und Operation. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 a.

[Relativprozent]

	Albumin	alpha ₁	alpha ₂	beta	gamma
K ₂	55,58 ± 12,06	4,37 ± 1,30	8,42 ± 2,38	9,23 ± 2,10	22,39 ± 7,52
L ₁	55,89 ± 11,52	4,11* ± 1,22	8,50 ± 2,28	11,06 ± 2,49	21,67 ± 6,33
L ₂	60,50* ± 13,17	3,81* ± 1,10	7,00 ± 2,73	8,88 ± 2,92	19,94* ± 6,95
L ₃	57,38 ± 11,93	4,25 ± 1,54	7,69 ± 1,71	9,50 ± 2,60	21,19 ± 6,57
L ₄	55,63 ± 11,99	3,94* ± 1,29	8,38 ± 2,46	2,69 ± 2,36	22,38 ± 7,80

[g/100 ml]

K ₂	3,24 ± 0,78	0,25 ± 0,06	0,49 ± 0,13	0,54 ± 0,15	1,29 ± 0,42
L ₁	3,38 ± 0,59	0,25 ± 0,08	0,52 ± 0,15	0,57 ± 0,18	1,34 ± 0,45
L ₂	3,83* ± 0,84	0,24 ± 0,07	0,45 ± 0,18	0,57 ± 0,20	1,27 ± 0,47
L ₃	3,66* ± 0,70	0,27 ± 0,10	0,50 ± 0,13	0,62 ± 0,19	1,25 ± 0,39
L ₄	3,53* ± 0,77	0,25 ± 0,08	0,53 ± 0,16	0,62* ± 0,16	1,43 ± 0,52

Tab. 11: Veränderungen der einzelnen Plasmaproteinfraktionen in Relativprozenten bzw. in Absolutwerten unmittelbar vor und bis zu 60 Minuten nach Furosemid. Symbole für die Meßpunkte wie in Tab. 4 b.

serem Labor (16, 32), in denen Mittelwerte von 1 - 2 ml/min. die Regel waren. Es sei daran erinnert, daß in den hier angewandten Darstellungen aufgrund der großen Streuung der Einzelwerte statt der arithmetischen Mittelwerte auf Mediane zurückgegriffen wurde. Das Harnzeitvolumen lag während der Dilutionsphase bei etwa 8,7 ml/min, war unter Narkose und Operation mit etwa 4,3 ml/min. gegenüber dem Vorwert signifikant erniedrigt und stieg während der 30minütigen Kontrollphase nach Narkoseende wieder auf 6,2 ml/min. an. In den vier Beobachtungsperioden zu je 15 Minuten nach Furosemidgabe waren die Harnzeitvolumina im Mittel verdreifacht bis vervierfacht mit einem Maximum in den zweiten 15 Minuten.

Die Urinosmolarität und entsprechend bei nahezu konstanter Plasmaosmolarität auch U/P osmol zeigten ein gegenüber dem Harnzeitvolumen in etwa spiegelbildliches Verhalten. Während der Dilutionsphase entsprach die Urinosmolarität praktisch der Plasmaosmolarität (U/P osmol = 0,99), das heißt, in dieser Phase der Schnellinfusion wurde der Urin praktisch plasmaisoton ausgeschieden. Unter Narkose und Operation stieg die Urinosmolarität mit abfallendem Harnzeitvolumen geringfügig an. In der Kontrollphase im Aufwachraum hatte die Konzentriertätigkeit der Niere weiterhin geringgradig zugenommen. Unter Furosemid erreichte der Urin während der zweiten 15 Minuten im Mittel wieder Plasmaisotonie. Es ist bemerkenswert, daß während der Dilutionsphase 8 der 16 untersuchten Patienten ein U/P osmol unter 1 zeigten (Minimalwert 0,67, entsprechend einer Urinosmolarität von 194 mosm/l). Das heißt, bei diesen Patienten bestand unter der Schnellinfusion eine mehr oder weniger ausgeprägte Wasserdurese. 5 der 16 untersuchten Patienten befanden sich auch während der gesamten Dauer von Narkose und Operation im Zustand der Wasserdurese (Minimalwerte für U/P osmol = 0,56, U osmol = 161 mosm/l). Nur einer von 11 untersuchten Patienten be-

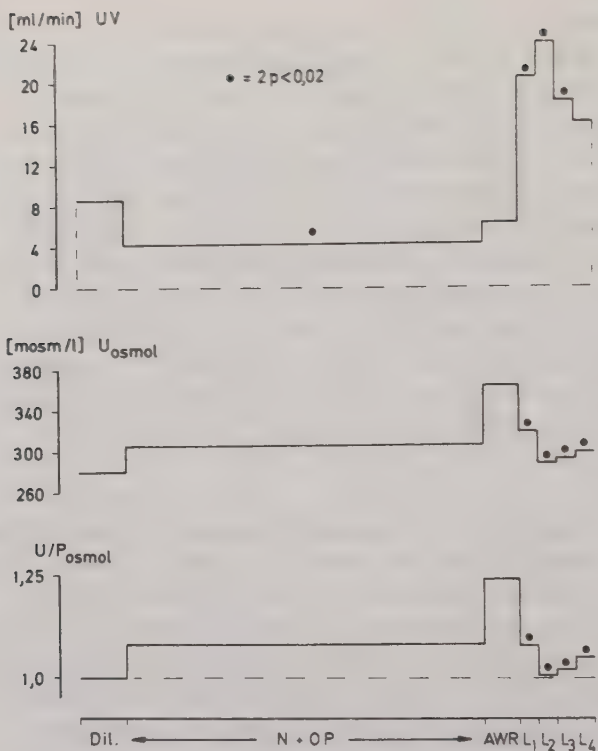


Abb. 14: Harnzeitvolumen (UV), Urinosmolarität und Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolarität (U/P osmol) als Medianwerte der 16 bzw. 11 Patienten während Dilution (Dil), unter Narkose und Operation (N + OP), im Aufwachraum unmittelbar vor (AWR) und bis 60 Minuten nach Furosemidgabe (L₁ - L₄).

● bedeutet signifikante Abweichungen vom Kontrollwert (Dil bzw. AWR) nach zweiseitigem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ($2 p < 0,02$).

	UV [ml/min]	U $\left[\frac{\text{osmo}}{\text{osm/l}} \right]$	U/P osmol
D	8,66	280	0,987
N	4,26 *	306	1,083
AWR	6,19	364	1,240
L ₁	20,33 *	319 *	1,079 *
L ₂	23,67 *	288 *	1,005 *
L ₃	18,00 *	293 *	1,021 *
L ₄	15,93	299 *	1,050 *

Tab. 12: Harnzeitvolumen, Urinosmolarität und Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolarität als Medianwerte der 16 bzw. 11 Patienten während Dilution (D), Narkose und Operation (N), im Aufwachraum vor (AWR) und bis 60 Minuten nach Furosemid (L₁ - L₄). * bedeutet signifikante Abweichung vom Kontrollwert D bzw. AWR (zweiseitiger Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, 2 p < 0,02).

fand sich in der 2. Kontrollphase unmittelbar postoperativ in Wasserdiurese. Minimale Wasserdiuresen mit einem U/P osmol zwischen 0,97 und 0,99 traten vereinzelt auch unter Furosemid auf.

Wie Abb. 15 ausweist, betrugen die Medianwerte für die osmolare Clearance während der Schnellinfusion etwa 9 ml/min, während Narkose und Operation etwa 5 ml/min und während der 2. Kontrollphase im Aufwachraum etwa 8 ml/min. Die Vergleichswerte der obengenannten früheren Untersuchungen lagen bei 1 - 3 ml/min. Unter Furosemid stieg die osmolare Clearance zwischen 16 und 23 ml/min mit einem Maximum während der zweiten 15 Minuten.

Bei der Beschreibung der Rücknahme von osmotisch freiem Wasser werden die Unzulänglichkeiten der Angabe einer zentralen Tendenz bei fehlender Normalverteilung sichtbar(13): Bei einem U/P osmol = 1 ist definitionsgemäß das Harnzeitvolumen gleich der osmolaren Clearance ($UV = C \text{ osmol}$), und die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser müßte sich zu Null ergeben. Aus Abb. 15 unten wird deutlich, daß in der ersten Kontrollperiode (K_1) und während der zweiten 15 Minuten unter Furosemid (L_2), also in Meßperioden, in denen die Medianwerte für U/P osmol praktisch 1,0 ergaben, die Medianwerte für TCH_2O von Null geringfügig verschieden waren. So ergaben die Medianwerte für TCH_2O während der Phase der Schnellinfusion im Mittel einen geringfügigen Verlust von osmotisch freiem Wasser von etwa 0,3 ml/min und für die zweiten 15 Minuten unter Furosemid einen minimalen Gewinn von osmotisch freiem Wasser durch die Niere von etwa 0,1 ml/min. In allen übrigen Meßperioden befanden sich die Patienten aufgrund der Medianwerte für TCH_2O in einer mehr oder weniger ausgeprägten Antidiurese mit einem Gewinn von osmotisch freiem Wasser zwischen 0,4 und 1,6 ml/min.

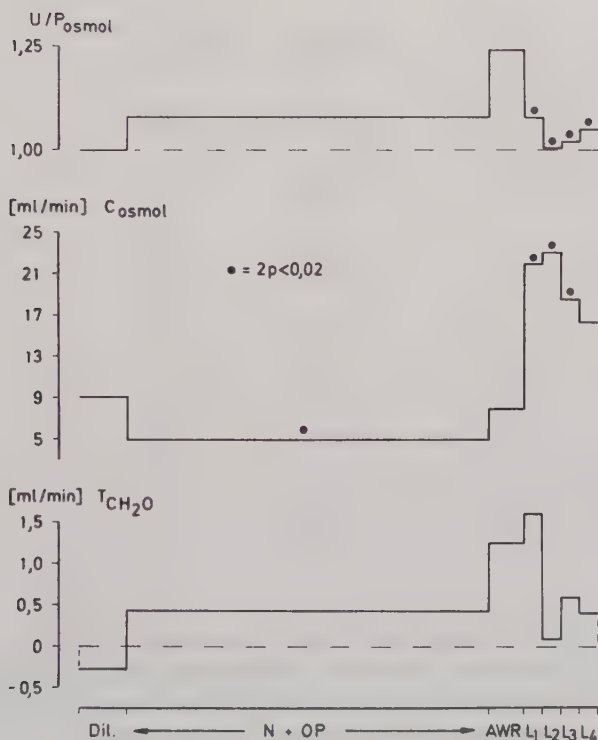


Abb. 15: Medianwerte für die Urin-zu-Plasma-Relation der Osmolarität (U/P_{osmol}), für die osmolare Clearance (C_{osmol}) und für die Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (T_{CH_2O}) während Dilution, Narkose und Operation und im Aufwachraum vor und unter Furosemid. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 14.

	C_{osmol} [ml/min]	TCH_2O [ml/min]	Osmol-Ex [$\mu\text{osm/min}$]
D	9,027	-0,321	2535
N	4,979 *	+0,439	1438 *
AWR	7,984	+1,248	2304
L ₁	21,940 *	+1,607	6542 *
L ₂	23,211 *	+0,082	6890 *
L ₃	18,612 *	+0,590	5544 *
L ₄	16,391	+0,412	4738

Tab. 13: Osmolare Clearance, Rücknahme von osmotisch freiem Wasser durch die Niere (TCH_2O) und osmolare Exkretion als Medianwerte während Dilution, Narkose und Operation und im Aufwachraum. Symbole für die Meßperioden wie in Tab. 12.

3.9. Renale Exkretionen

In Abb. 16 und Tab. 14 sind die renalen Exkretionen von Natrium und Kalium dargestellt. Die renale Natriumexkretion betrug während der Schnellinfusion etwa 900 $\mu\text{mol/min}$, während Narkose und Operation etwa 550 $\mu\text{mol/min}$ ($2p < 0,02$) und während der Kontrollphase im Aufwachraum etwa 800 $\mu\text{mol/min}$. Die renalen Kaliumexkretionen betrugen in etwa 10 % der Natriumexkretion. Vergleichbare Werte der obengenannten früheren Untersuchungen lagen zwischen 70 und 300 $\mu\text{mol/min}$ für die Natriumexkretion bzw. zwischen 20 und 50 $\mu\text{mol/min}$ für die renale Kaliumexkretion. Unter Furosemid zeigte sich neben der typischen Polyurie auch eine deutlich vermehrte Natriurese und Kaliurese. Die gesamte osmolare Exkretion ist in Abb. 16 unten und in Tab. 13 dargestellt. Berücksichtigt man, daß Natrium mit Chlorid als Anion im Urin zu rund 92 % dissoziiert ist (1 Mol Natrium und 1 Mol Chlorid, also 1 Mol Natriumchlorid ergeben 1,85 osmol), so wird deutlich, daß der Löwenanteil der osmolaren Exkretion in den vorliegenden Untersuchungen von Natrium mit dem entsprechenden Anion gestellt wurde.

In Abb. 17 (siehe auch Tab. 14) ist die renale Zinkexkretion im Vergleich zum Harnzeitvolumen und zur renalen Natriumexkretion dargestellt. Es wird deutlich, daß die renale Zinkexkretion sowohl während der Dilutionsphase als auch während Narkose und Operation recht konstant etwa 2,25 $\mu\text{g/min}$ betrug und hier die Schwankungen des Harnzeitvolumens und der renalen Natriumexkretion nicht befolgte. Der Medianwert für die Zinkexkretion in der frühen Phase im Aufwachraum stieg auf etwa 3,6 $\mu\text{g/min}$. Interessant ist das Verhalten unter Furosemid: Im Gegensatz zur Diurese, Natriurese und Kaliurese stieg die re-

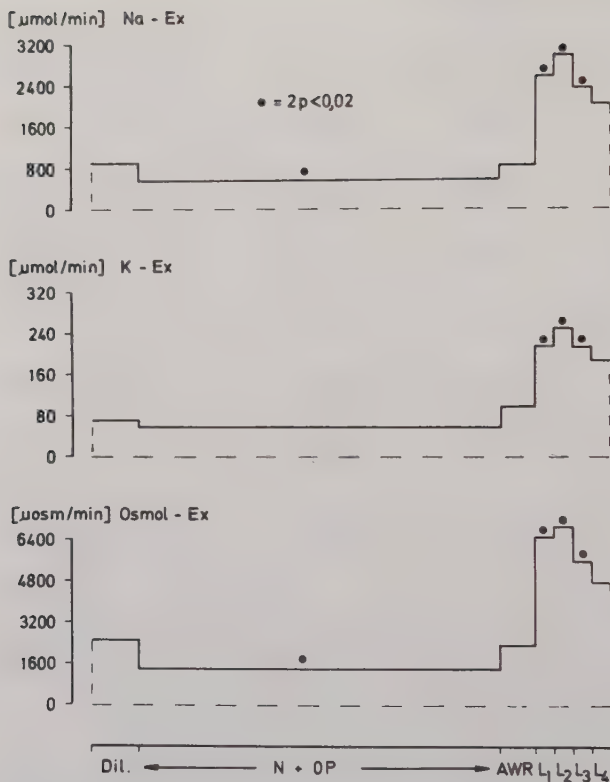


Abb. 16: Medianwerte für renale Natriumexkretion, renale Kaliumexkretion und osmolare Exkretion während Dilution, Narkose, Operation und im Aufwachraum vor und unter Furosemid. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 14.

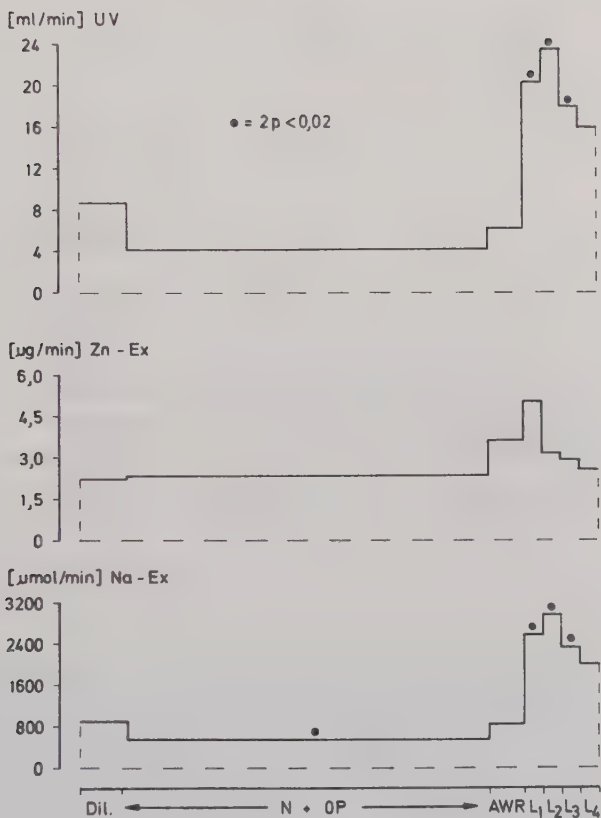


Abb. 17: Medianwerte des Harnzeitvolumens (HW), der renalen Zinkexkretion und der renalen Natriumexkretion während Dilution, Narkose, Operation und im Aufwachraum vor und unter Furosemid. Symbole für die Meßpunkte und Signifikanzberechnungen wie in Abb. 14.

	Na-Ex [$\mu\text{mol}/\text{min}$]	K-Ex [$\mu\text{mol}/\text{min}$]	Zn-Ex [$\mu\text{g}/\text{min}$]
D	922,95	71,28	2,231
N	547,59 *	57,70	2,347
AWR	832,80 *	97,60	3,607
L ₁	2560,80 *	214,20 *	5,038
L ₂	2969,38 *	248,04 *	3,159
L ₃	2338,20 *	210,00 *	2,911
L ₄	1988,98	186,14	2,560

Tab. 14: Veränderungen der renalen Natriumexkretion, der renalen Kaliumexkretion und der renalen Zinkexkretion als Medianwerte während Dilution, Narkose und Operation und im Aufwachraum. Symbole für die Meßperioden wie in Tab. 12.

nale Zinkexkretion unter Furosemid nur während der ersten 15 Minuten mäßig, aber nicht signifikant an und fiel dann unter Furosemid sogar unter den Kontrollwert vor Furosemid ab. Die renale Zinkexkretion in den vorliegenden Untersuchungen soll in der Diskussion noch erörtert werden (s. dazu Kap. 4.3.).

3.10. Bilanzen

In Abb. 18 und Tab. 15 ist die Bilanz für Vollelektrolytlösung als Differenz von Einfuhr und Ausfuhr dargestellt. Als Ausfuhr wurde die bis zum jeweiligen Beobachtungszeitpunkt insgesamt produzierte Harnmenge angesetzt. Diese Bilanzbetrachtung ist natürlich nur dann sinnvoll, wenn während des Beobachtungszeitraums außer der Vollelektrolytlösung keine nennenswerten anderen Flüssigkeitszufuhren erfolgten. Dies war in der Tat der Fall, denn die zugeführte Glukoselösung von 4,3 ml/kg Körpergewicht und Operationsstunde diente lediglich zum Ausgleich der Perspiratio insensibilis über das freiliegende Peritoneum und führte demnach nicht zu einem Flüssigkeitszuwachs. Darüberhinaus erhielten die Patienten lediglich im Mittel 140 ml einer einmolaren Natriumbikarbonatlösung, und dies entspricht nur rund 3 % der bis zur Mitte der 3. Operationsstunde zugeführten Vollelektrolytlösung. Aus Tab. 15 und Abb. 18 geht hervor, daß etwa 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion nach einer Zufuhr von rund 33 ml/kg die Retention 25,5 ml/kg, entsprechend 76 % der Zufuhr, betrug, in der Folgezeit stieg mit zunehmender Zufuhr auch die Retention in Absolutwerten an, die Retention in Prozent der infundierten Vollelektrolytlösung stabilisierte sich jedoch bis zur Mitte der 3. Stunde

[ml / kg] Elektrolyt - Lsg.

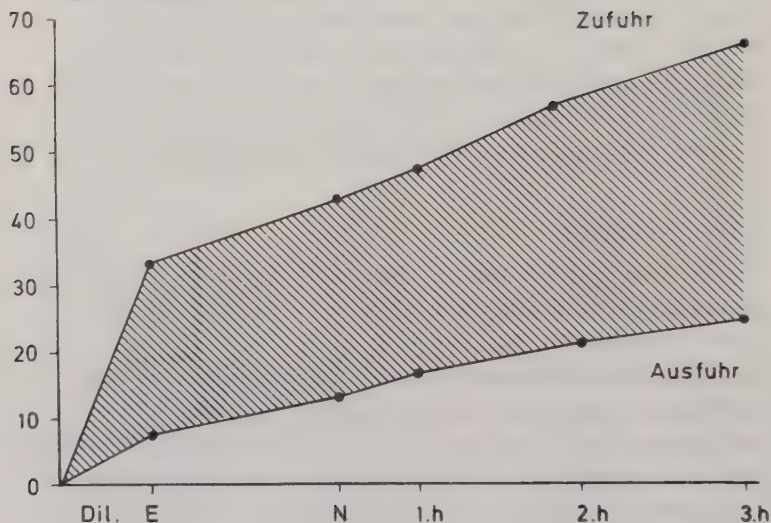


Abb. 18: Kumulierte Bilanz für Elektrolytlösung nach Schnellinfusion (E), bis Hautschnitt (N) und bis zur Mitte der 1. bis 3. Operationsstunde. Die schraffierte Fläche zwischen Zufuhr und Ausfuhr entspricht der Retention von Vollelektrolytlösung in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht.

Voll- elektrolyt- lösung	Einfuhr [ml/kg]	Retention [ml/kg]	Retention [% d.Einfuhr]
E	33,42 ± 6,42	25,54 ± 6,67	76,10 ± 12,79
N	42,76 ± 8,57	29,46 ± 7,46	68,29 ± 14,34
1.h	47,34 ± 9,04	30,60 ± 8,46	65,49 ± 15,60
2.h	56,36 ± 9,41	35,22 ± 10,94	62,25 ± 15,01
3.h	65,32 ± 10,58	40,90 ± 10,65	63,22 ± 14,21

Tab. 15: Kumulierte Einfuhr und Retention von Vollelektrolytlösung in Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht und Retention der Vollelektrolytlösung in Prozent der Einfuhr während und nach Schnellinfusion im Wachzustand (E), weiter bis zum Hautschnitt(N) und bis zur Mitte der 1. bis 3. Operationsstunde.

bei etwa 63 %. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum, also bis zum Narkoseende, rund 4,6 l pro Patient infundiert, von denen im Mittel rund 2,9 l retiniert wurden.

Natriumzufuhr und Natriumretention waren schon in Tab. 1a erwähnt worden. Die mittlere Natriumzufuhr betrug

bis zum Narkoseende im Mittel 760 mmol pro Patient. Davon wurden im Mittel 585 mmol retiniert. In den Natriumzufuhren war die Gabe von Natriumbikarbonat und Albuminlösung mitberücksichtigt worden. In Abb. 19 sind die Natriumzufuhren in Millimol pro Kilogramm Körpergewicht und Narkosestunde gegen die entsprechenden Natriumretentionen aufgetragen. Unsere Ergebnisse werden verglichen mit Befunden, die Weber (57) in unserem Labor ebenfalls im Zusammenhang mit Elektrolytbilanzen bei bauchchirurgischen Patienten erhoben hat. Weber fand seinerzeit, wie in unserem Labor auch Finsterer et al (15) und Lühr et al (41) eine relativ enge lineare Korrelation zwischen Natriumzufuhr (x) und Natriumretention (y) entsprechend der Regression: $y = 0,718x + 0,002$, $n = 32$, $r = 0,74$. Dies bedeutet, daß im Bereich von Natriumzufuhren von 1 - 3 mmol/kg x h und unter den Bedingungen einer Standardanaesthesie für Laparotomie recht konstant etwa 70 - 75 % des zugeführten Natriums bis zum Narkoseende retiniert werden.

Abb. 19 zeigt nun, daß offenbar auch bei den von uns durchgeführten Untersuchungen bei deutlich modifiziertem Infusionsschema und insgesamt eher höheren Natriumzufuhren, die von den genannten Autoren für Laparotomien beschriebenen Gesetzmäßigkeiten von Natriumzufuhr und Natriumretention Gültigkeit hatten. Es wurde bereits oben erwähnt, daß bei den hier vorgelegten Untersuchungen die Natriumretention im Mittel 75,3 % der Natriumzufuhr betrug (siehe Tab. 1 a).

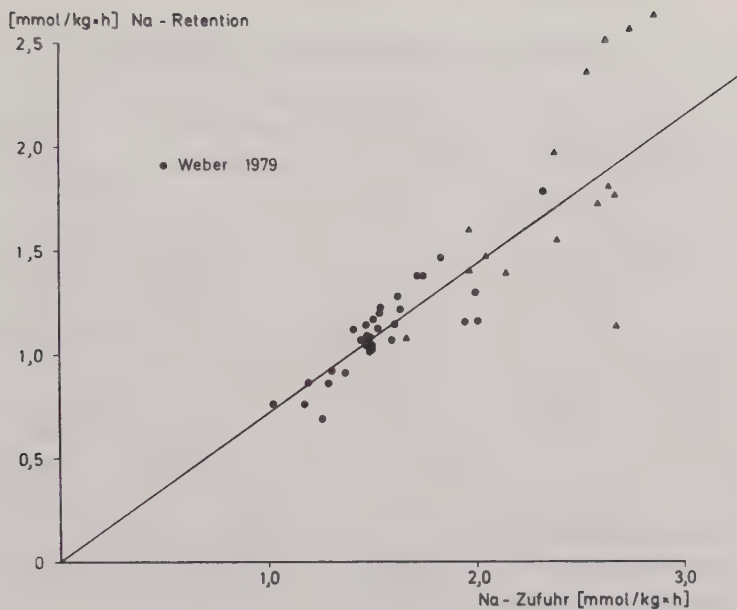


Abb. 19: Beziehung von Natriumzufuhr und Natriumretention für die von uns untersuchten 16 Patienten (dreieckige Symbole) und im Vergleich Kennlinie und Ergebnisse aus Weber 1979 (runde Symbole)(57).

3.11. Plasmavolumen und intravasale Proteinmenge

Tab. 16 zeigt die Ergebnisse der Plasmavolumenbestimmungen mit Evans Blue bei 10 Patienten, die zunächst im Wachzustand vor Beginn der Schnellinfusion und zum zweiten mal gegen Ende der Operation durchgeführt wurden (Messung I und II). Der Durchschnittswert für das Plasmavolumen am wachen nüchternen Patienten betrug 3178 ml, entsprechend 45,8 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einem Ausgangshaematokrit von im Mittel 38,4 Vol% ergab sich daraus ein Erythrozytenvolumen von im Mittel 2017 ml und ein Gesamtblutvolumen von im Mittel 5195 ml, entsprechend 28,9 bzw. 74,8 ml pro Kilogramm Körpergewicht. Es fand sich also ein aufgrund der leichten Anaemie nur geringgradig erniedrigtes Erythrozytenvolumen, das bei leicht erhöhtem Plasmavolumen mit Normovolaemie vergesellschaftet war. Bei einer Ausgangsplasmaproteinkonzentration von im Mittel 6,13 g/100 ml ergab sich eine intravasale Proteinmenge von im Mittel 2,80 g pro Kilogramm Körpergewicht, was einer mittleren intravasalen Proteinmenge von rund 195 g entsprach. Als Nettoeffekt von Infusionstherapie und operativem Eingriff ergab sich nach etwa 2 1/2 Stunden Operationszeit, also zu einem Zeitpunkt, zu dem der operative Eingriff im wesentlichen beendet war, entsprechend Tab. 16 eine minimale Zunahme des Plasmavolumens auf im Mittel 102 % des Ausgangswerts. Da jedoch aufgrund des intraoperativen Blutverlustes das Erythrozytenvolumen im Mittel um rund 220 ml abgenommen hatte, ergab sich bei einer Zunahme des Plasmavolumens um im Mittel 60 ml eine Abnahme des Blutvolumens um im Mittel 160 ml auf 97 % des Ausgangswerts. Die intraoperativen Veränderungen des Blutvolumens und seiner Kompartimente gegenüber dem praeoperativen Wert sind auch in Abb. 20 dargestellt. Darüberhinaus zeigt dies Diagramm, daß die

n = 10	Messung I	Messung II	%
PV [ml]	3178 ± 525,7	3241 ± 785,5	102,0
PV [ml/kg]	45,84 ± 6,63	46,49 ± 9,66	
BV [ml]	5195 ± 957,6	5037 ± 1207,9	97,0
BV [ml/kg]	74,77 ± 11,58	71,65 ± 14,18	
EV [ml]	2017 ± 527,0	1796 ± 479,4	89,0
EV [ml/kg]	28,93 ± 6,90	25,64 ± 5,65	
IVP [g/kg]	2,80 ± 0,38	2,08 ± 0,51	74,3
HK [Vol%]	38,42 ± 5,02	35,61 ± 4,18	92,7
Prot [g/100 ml]	6,13 ± 0,51	4,46 ± 0,42	72,8

Tab.16: Plasmavolumen (PV), Blutvolumen (BV) und Erythrozytenvolumen (EV) in Millilitern und Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht sowie intravasale Proteinmenge in Gramm pro Kilogramm Körpergewicht, Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration als Mittelwerte von 10 Patienten im Wachzustand vor Haemodilution (Messung I) und nach 2 1/2 Stunden Operationszeit (Messung II). Werte der Messung II sind auch als prozentuale Abweichung vom Wert der Messung I angegeben.

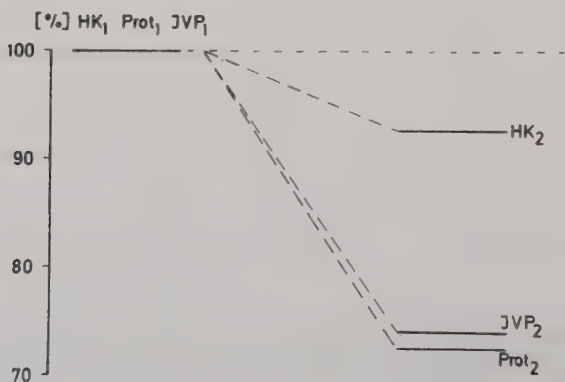
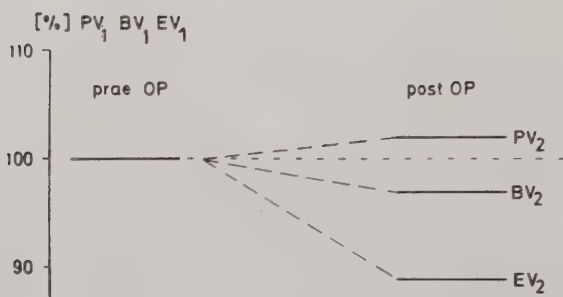


Abb. 20: Plasmavolumen, Blutvolumen, Erythrozytenvolumen, Haematokrit, Plasmaproteinkonzentration und intravasale Proteinmenge (IVP) in Prozent vom Ausgangswert nach Dilution und 2 1/2 Stunden Operationsdauer.

Abnahme der Plasmaproteinkonzentration wesentlich ausgeprägter war, als es der Abnahme des Haematokrits entsprechen würde. Dies deckt sich auch mit dem in dem Kapitel 3.6. bereits erwähnten Befund aus Abb. 11, daß es intraoperativ, bei insgesamt ansteigendem Haematokrit zu einer fortlaufenden Reduktion der Plasmaproteinkonzentration gekommen war. Wie aus Tab. 16 ersichtlich, führte die Reduktion der Plasmaproteinkonzentration unter der Operation auf rund 73 % des Ausgangswerts bei nahezu konstantem Plasmavolumen ebenso zu einer Reduktion der intravasalen Proteinmenge auf rund 74 % der Kontrolle. Das bedeutet, daß durch die Operation rund 50 g intravasales Protein pro Patient zu Verlust gingen.

In Tab. 17 sind weitere Ergebnisse der 10 bezüglich des Blutvolumens untersuchten Patienten im einzelnen aufgelistet. Die Veränderungen des Erythrozytenvolumens, des Plasmavolumens und des Blutvolumens ergaben sich als Differenz zwischen erstem und zweitem Meßwert. Als Quotient aus der Veränderung des Erythrozytenvolumens und einem mittleren Haematokritwert während der Operation berechneten wir überschlägig den intraoperativen Blutverlust, der in Tab. 17 dem im Operationssaal aus Saugerinhalt und Operationstüchern geschätzten Blutverlust gegenübergestellt ist. Es fällt auf, daß bei den Patienten 8 und 10 vor und nach der Operation praktisch zwei gleich große Erythrozytenvolumina gemessen wurden, so daß bei diesen Patienten der intraoperative Blutverlust praktisch zu Null kalkuliert wurde. Dies ist streng genommen nicht möglich, es muß jedoch damit gerechnet werden, daß die Bestimmung des Plasmavolumens mit der Evans-Blue-Methode eine Fehlerbreite von $\pm 5\%$ hat und daß somit bei geringen Blutverlusten sich die Situation ergeben kann, daß diese über die Plasmavolumenmessung nicht erfaßt werden kön-

Pat.	ΔEV [ml]	ΔPV [ml]	ΔBV [ml]	BVerl. ber. [ml]	BVerl. gesch. [ml]	Elektrolyt- zufuhr [ml]	Elektrolyt- retention [ml]
1	- 97	-205	-302	- 253	-400	4400	3500
2	-419	-463	-881	-1057	-500	4850	2650
3	-164	-159	-324	- 573	-600	4400	1700
4	-110	-185	-295	- 334	-400	4000	1500
5	-448	+ 82	-366	-1228	-800	5100	3450
6	-570	+404	-166	-1444	-600	5100	3900
7	-397	-286	-682	-1002	-500	4501	2400
8	+ 14	+478	+492	+ 45	-400	4000	2850
9	- 37	+537	+501	- 97	-300	5400	3600
10	+ 18	+430	+448	+ 45	-300	4700	3900
$\bar{x}$	-221	+ 63	-158	-590	-480	4645	2945
s	± 216	± 370	± 487	± 553	± 155	± 472	± 872

Tab. 17: Veränderungen des Erythrozytenvolumens (ΔEV), des Plasmavolumens (ΔPV) und des Blutvolumens (ΔBV) bei 10 Patienten zwischen der Messung I und II, berechneter und geschätzter Blutverlust ("BVerl. ber. und BVerl.gesch.") sowie Zufuhr und Retention von Vollelektrolytlösung.

nen. Insgesamt ergäbe sich entsprechend Tab. 17 ein mittlerer berechneter Blutverlust aller 10 Patienten von rund 600 ml bei einem geschätzten Blutverlust von etwa 500 ml. Dabei fällt auf, daß bei größeren Blutverlusten (Patienten 2, 5, 6 und 7) die Schätzungen im Operationssaal zu niedrig ausfallen. In den letzten beiden Spalten in Tab. 17 sind die Zuführen und die Retentionen an Vollelektrolytlösungen zwischen den beiden Meßpunkten für die 10 beschriebenen Patienten aufgelistet. Im Mittel wurden etwa 4,6 l infundiert, von denen knapp 3 l retiniert wurden. Es zeigt sich, daß diese 3 l Vollelektrolytlösung, die den Patienten theoretisch zur Auffüllung des Extrazellulärraums hätten zur Verfügung stehen müssen, offenbar nicht ausreichen, um den zu rund 600 ml berechneten mittleren Blutverlust auszugleichen. Vielmehr ergab sich für die 10 untersuchten Patienten eine mittlere Abnahme des Blutvolumens um rund 160 ml. Diese offensichtliche Diskrepanz zwischen geringfügiger Abnahme des Blutvolumens trotz einer beträchtlichen Retention von Vollelektrolytlösung soll unten noch diskutiert werden (siehe dazu Kap. 4.6.).

In Tab. 18 sind die 10 untersuchten Patienten nochmals bezüglich der intraoperativen Veränderungen des Plasmavolumens und der Plasmaproteinkonzentration dargestellt. Die bedeutende Abnahme der Plasmaproteinkonzentration bei nahezu konstantem Plasmavolumen ist bei allen 10 untersuchten Patienten offenkundig. Die daraus resultierende Abnahme der zirkulierenden Proteinmenge (Δ IVP), die im Einzelfall zwischen 17 und 98 g betrug (Mittelwert 50 g), wurde oben bereits erwähnt. Wir haben nun den Versuch unternommen, aufgrund des in Tab. 17 berechneten intraoperativen Blutverlustes und einer mittleren intraoperativen Plasmaproteinkonzentration überschlägig die Menge an Plasmaprotein zu kal-

kulieren, die aufgrund des Blutverlustes verlorenging. Dazu geht aus Tab. 18 hervor, daß diese im Mittel nur 15,7 g betrug und damit nur rund 1/3 des gesamten gemessenen Proteinverlustes ausmachte. Es muß daraus der Schluß gezogen werden, daß rund 2/3 des gemessenen Proteinverlustes oder eine Menge, die im Einzelfall zwischen 17 und 71 g schwankte (Mittelwert 34 g) nicht zulasten des intraoperativen Blutverlustes ging, sondern anderweitig aus dem Gefäßbett verloren wurde. Besonders hohe Werte für diese intraoperative, nicht durch Blutverlust verursachte, Abnahme der Plasmaproteinmenge ergaben sich bei den Patienten 1 und 5, besonders niedrige Werte bei den Patienten 8, 9 und 10. Bei dem Patienten 1 wurde eine Hemicolektomie bei Colonkarzinom und Subileus und bei dem Patienten 5 eine abdominoperineale Rektumexstirpation durchgeführt, während sich die Patienten 8 - 10 Eingriffen an den Gallenwegen unterziehen mußten. Die Abnahme der intravasalen Proteinmenge während Laparotomie um rund 50 g pro Patient und die schematische Unterteilung derselben in einen durch den Blutverlust verursachten und einen nicht durch Blutverlust verursachten Anteil im Verhältnis 1:2 ist auch in Abb. 21 dargestellt.

Pat.	PV ₁ [ml]	PV ₂ [ml]	Prot ₁ [g/100 ml]	Prot ₂ [g/100 ml]	Δ -IVP [g]	Δ -IVP- BVerl. [g]	Δ -IVP NB-Verl. [g]
1	2850	2645	6,62	4,30	- 74,95	- 7,25	67,70
2	2495	2032	5,36	4,10	- 55,26	-25,39	29,87
3	3128	2969	6,46	4,86	- 57,77	-21,36	36,41
4	2440	2255	6,40	4,76	- 48,85	-11,11	37,47
5	3519	3601	6,97	4,08	- 98,36	-26,37	71,99
6	3034	3438	6,09	3,70	- 57,56	-36,87	20,69
7	3615	3329	5,54	4,45	- 52,24	-28,74	23,50
8	2968	3446	6,28	4,90	- 17,50	+ 1,58	19,08
9	3702	4239	5,71	4,52	- 19,75	- 2,88	16,87
10	4026	4456	5,89	4,94	- 16,97	+ 1,36	18,33
$\bar{x}$	3178	3241	6,13	4,46	- 49,92	-15,70	34,19
s	$\pm 525,7$	$\pm 785,5$	$\pm 0,51$	$\pm 0,42$	$\pm 26,19$	$\pm 13,76$	$\pm 20,13$

Tab. 18: Plasmavolumen und Plasmaproteinkonzentration vor und nach Operation bei den 10 untersuchten Patienten. Daraus kalkulierte Abnahme der intravasalen Proteinmenge (Δ -IVP) und Aufschlüsselung derselben nach durch Blutverlust bedingtem (Δ -IVP-BVerl.) und nicht durch Blutverlust bedingtem (Δ -IVP-NBVerl.) Verlust an intravasalem Protein.

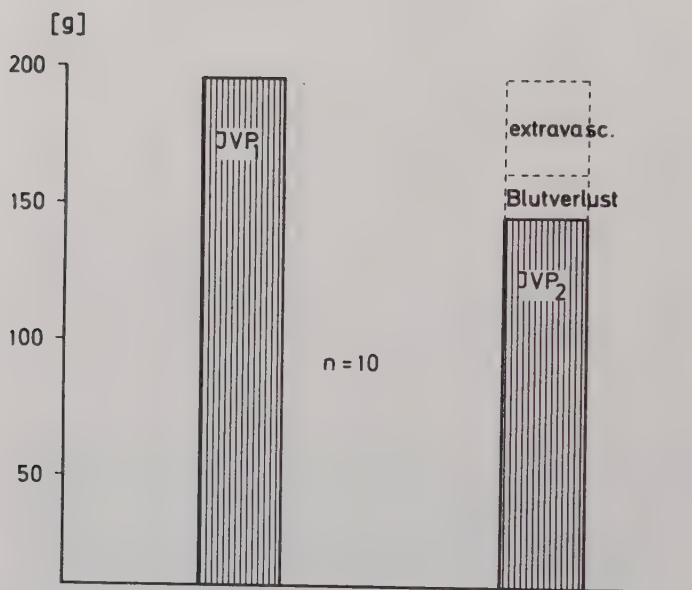


Abb. 21: Die intravasale Proteinmenge vor und nach Laparotomie und die Unterteilung des Proteinverlusts in einen durch Blutverlust und einen nicht durch Blutverlust verursachten Anteil ("extravasc.").

4. Diskussion

4.1. Das Modell der isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration in vivo.

4.1.1. Praktische Bedeutung und Anwendbarkeit

Das Konzept der strengen gesetzmäßigen Änderung des Haematokrits, der Haemoglobinkonzentration und der Plasmaproteinkonzentration bei Zugabe oder bei Entzug von isotoner Flüssigkeit zu Vollblut ist sicherlich vom Denkansatz sehr unproblematisch und gar nicht zu bestreiten. Dabei ist für die klinische Praxis von großer Bedeutung, daß Plasmavolumen und interstitieller Raum frei kommunizieren, und daß der Organismus offenbar bestrebt ist, das Verhältnis von Plasmavolumen zu interstitiellem Raum in etwa konstant zu halten. Wenn also die beiden Praemissen der Abb. 1, nämlich die Konstanz des Erythrozytenvolumens und die Konstanz der intravasalen Proteinmenge strengstens erfüllt sind, so ist es demnach absolut logisch, daß aus Veränderungen des Haematokrits oder auch aus Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration die entsprechenden prozentualen Veränderungen des Blutvolumens bzw. des Plasmavolumens berechnet werden können. Eine komplexere Sicht des Problems ergibt sich nun daraus, daß bei Haemokonzentration bzw. Haemodilution, wie wir sie entsprechend Abb. 1 verstehen, natürlich alle drei Größen, nämlich Haematokrit, Plasmaproteinkonzentration und Blut- bzw. Plasmavolumenänderung gesetzmäßig miteinander verknüpft sind. Hier ergibt sich nun entsprechend Abb. 2 der in der täglichen Praxis doch etwas Überraschende Aspekt, daß prozentuale Veränderungen des Haematokrits und der Plasmaproteinkonzentration zwar gleichsinnig, aber disproportional verlaufen. Das heißt, bei Haemodilution sinkt die Plasmaproteinkonzentration relativ stärker ab und bei

Haemokonzentration steigt sie relativ mehr an als der Haematokrit. Berücksichtigen wir die Tatsache, daß der kolloidosmotische Druck des Plasmas in sehr enger und nahezu linearer Beziehung zur Plasmaproteinkonzentration steht, so müssen diese Gesetzmäßigkeiten der Haemodilution und Haemokonzentration in Zukunft zwangsläufig in der Klinik stärkere Beachtung finden. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Tatsache, daß die Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration bei "Verdünnung" bzw. bei "Eindickung" des Blutes mit der Höhe des Ausgangshaematokrits beträchtlich schwanken. So wird zum Beispiel entsprechend Abb. 2 bei einem Ausgangshaematokrit von 50 Vol% die aus einem definierten Gewinn bzw. Verlust von Plasmawasser resultierende Abnahme bzw. Zunahme der Plasmaproteinkonzentration relativ wesentlich ausgeprägter sein als bei einem Ausgangshaematokrit von beispielsweise 20 Vol%.

Generell kann eine Abnahme des Haematokrits bei Haemodilution bzw. eine Zunahme des Haematokrits bei Haemokonzentration zwei unterschiedliche Ursachen haben, nämlich auf der einen Seite den Gewinn bzw. Verlust ausschließlich von Plasmawasser und auf der anderen Seite den Gewinn bzw. Verlust von Plasmawasser gemeinsam mit einer mehr oder weniger großen Menge an Plasmaprotein oder künstlichen Kolloiden. (Letztere Möglichkeit soll im Folgenden nicht betrachtet werden). Es besteht nun die Möglichkeit, in der beschriebenen Situation von Haemokonzentration bzw. Haemodilution mittels der Analyse der Veränderungen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration entsprechend dem dargelegten Dilutionsmodell zu entscheiden, welche der beiden oben genannten Möglichkeiten vorliegt, das heißt, ob ausschließlich Plasmawasser oder Plasmawasser mit einem bestimmten Quantum an Plasmaproteinen intravasal gewonnen oder verloren wurde. Interessanterweise ist diese Art der Betrachtung von Situationen mit Haemo-

dilution bzw. mit Haemokonzentration bisher in der Praxis äußerst selten angewendet worden. Robarts et al (46) untersuchten mit dieser Methodik abdominalchirurgische Patienten mit Pankreatitis, Ileus und Peritonitis und konnten zeigen, daß es mittels der einfachen Analyse von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration gelingt, zwischen einem reinen Verlust von Extrazellulärflüssigkeit und der Kombination von Flüssigkeitsverlusten mit intravasalen Proteinverlusten zu differenzieren. Robarts et al (46) und Le Quesne et al (36) untersuchten nach diesem Modell auch Patienten mit Dumping-Syndrom. Dies wird bekanntlich in dem Sinne interpretiert, daß die Anwesenheit großer Mengen niedermolekularer Kohlendhydrate im oberen Jejunum zu einem osmotischen Wasserfluß aus dem Plasma in das Darmlumen führt. Dabei führt die Reduktion des Plasmavolumens im Sinne einer isotonen Haemokonzentration zur passageren Hypovolaemie, die die Hauptbeschwerden des Dumping-Syndroms erklärt. Die genannten Autoren fanden demnach nach peroraler Gabe hypertoner Glukoselösung bei Patienten mit Dumping-Syndrom eine Zunahme von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration, die den Gesetzmäßigkeiten des von uns ausführlich beschriebenen Dilutionsmodells voll und ganz entsprachen. Watten et al (56) zogen anläßlich einer Choleraepidemie in Bangkok Schlüsse auf den Verlust an Extrazellulärvolumen über Beobachtungen der Plasmaproteinkonzentration. Bond und Parsons (6) beobachteten nach Einleitung einer Kombinationsnarkose mit Thiopental und Halothan eine Abnahme von Haemoglobinkonzentration und Haematokrit im Sinne einer Zunahme des Blutvolumens um rund 3 %. Die gleichzeitig angegebenen Abnahmen der Plasmaproteinkonzentration entsprechen dem Modell einer isotonen Haemodilution. Wir kalkulierten aus den Daten das Verhältnis Prot-Ist/Soll zu 101 %. Bond und Parsons schlossen aus

ihren Beobachtungen auf einen echten Gewinn von intravasalem Protein unter Narkose, was uns allerdings statistisch nicht gesichert erscheint.

Ähnlich wie Bond und Parsons fand unlängst auch Kapser (32) in unserem Labor bei Patienten, die sich Mittelohreingriffen praktisch ohne Blutverlust und ohne Infusionstherapie unterziehen mußten, unmittelbar nach Narkoseeinleitung einen Haematokritabfall um rund 4 % vom Ausgangswert, der über drei Stunden Operationszeit praktisch unverändert fortbestand. Die dabei beobachteten Abnahmen der Plasmaproteinkonzentration waren relativ ausgeprägter als die Haematokritveränderungen und entsprachen voll und ganz dem mathematischen Dilutionsmodell. Der Autor zog daraus sicherlich zu Recht den Schluß, daß es bei den von ihm gewählten Untersuchungsbedingungen zu einer geringfügigen Zunahme des Plasmawassers bei konstanter intravasaler Proteinmenge gekommen war.

4.1.2. Störmöglichkeiten des Dilutionsmodells

Wir wollten nun in der vorgelegten Untersuchung klären, ob auch perioperativ bei der Zufuhr bzw. dem Verlust isotoner Extrazellulärflüssigkeit in Form einer Schnellinfusion von Vollelektrolytlösung bzw. einer forcierten Furosemid-Diurese die mathematischen Gesetzmäßigkeiten der isotonen Haemodilution bzw. Haemokonzentration zutreffen, oder ob in dieser Phase so gravierende Störfaktoren ins Spiel kommen, daß die Veränderungen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration dem Dilutionsmodell nicht gehorchen. Als Störmöglichkeiten des mathematischen Dilutionsmodells kommen im wesentlichen folgende Aspekte in Betracht:

- a. Änderungen des Erythrozytenvolumens durch Blutverluste,
- b. Änderungen des Erythrozytenvolumens durch Änderungen der Erythrozytenmorphologie und
- c. Änderungen der intravasalen Proteinmenge.

- Ad a.: Kommt es während der Untersuchungsperiode zu nennenswerten Blutverlusten, die sowohl zur Abnahme des Erythrozytenvolumens als auch der intravasalen Proteinmenge führen, so handelt es sich, wie bereits erwähnt, nicht mehr um ein "geschlossenes System" und Betrachtungen des mathematischen Dilutionsmodells sind nicht statthaft. Sie wurden daher von uns während des chirurgischen Eingriffs auch nicht durchgeführt.
- Ad b.: Änderungen der Erythrozytenmorphologie im Sinne eines "Aufquellens" bzw. "Schrumpfens" der roten Blutkörperchen während der Beobachtungsperiode führen zwangsläufig dazu, daß das Erythrozytenvolumen nicht konstant bleibt. Somit müssen die über Veränderungen des Haematokrits theoretisch vorausgesagten Veränderungen der Plasmaproteinkonzentration falsch zu hoch bzw. zu niedrig ausfallen. Das bedeutet, daß Haematokrit, Haemoglobinkonzentration, die daraus berechnete mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration und die Plasmaproteinkonzentration berücksichtigt werden müssen, wenn exakte Analysen nach dem Dilutionsmodell durchgeführt werden sollen.
- Ad c.: Es steht außer Zweifel, daß auch in Situationen ohne Blutverlust die intravasale Proteinmenge keine absolut konstante Größe ist. Bekanntlich werden die Plasmaproteine in allen Körperkapillaren fortlaufend in das Interstitium filtriert und unter steady-state-Bedingungen in gleicher Menge aus dem Interstitium über die Lymphdrainage in die Blutbahn zurücktransportiert (35, 48, 49). Die Konstanz der intravasalen Proteinmenge kann demnach nur solange gewährleistet sein, wie kapilläre Filtration und Rücktransport über die Lymphe quantitativ aneinander angepaßt sind. Kommt es jedoch zu

einem Mißverhältnis zwischen den beiden Prozessen, so muß die intravasale Proteinmenge zu- oder abnehmen.

Es sei noch vermerkt, daß gelegentlich die Hypothese vertreten wird, daß der Haematokrit, wie er in großen Blutgefäßen gemessen wird ("large vessel hematocrit", LVH), nicht repräsentativ für den mittleren Haematokrit in allen Blutgefäßen des Körpers sei ("whole body hematocrit", WBH)(10). Diese Hypothese wurde primär aus simultanen Messungen des Plasmavolumens und des Erythrozytenvolumens mit zwei verschiedenen Tracern abgeleitet. Sie geht davon aus, daß das Blut z.B. im Kapillarsystem des Gastrointestinaltrakts zu einem wesentlich größeren Anteil aus Plasma besteht als das Blut in den großen Gefäßen. Der "Ganzkörperhaematokrit" beliefte sich demnach nur auf 90 % des Haematokrits in den großen Gefäßen ($WBH/LVH = 0,9$). Würde diese Hypothese zutreffen, so müßte es theoretisch auch Situationen geben, unter denen sich während einer bestimmten Beobachtungszeit das Verhältnis von Haematokrit in den großen Gefäßen zum "Ganzkörperhaematokrit" verändert hätte. Damit würde sich also der Haematokrit trotz Konstanz des Erythrozytenvolumens ändern können, und es ergäbe sich eine weitere Störmöglichkeit für das mathematische Dilutionsmodell. Inzwischen scheint sich jedoch allgemein die Meinung durchzusetzen, daß diese vermeintliche Differenz zwischen Haematokrit in den großen Gefäßen und Ganzkörperhaematokrit ein Artefakt ist, was auf den unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen simultan angewendeten Tracer beruht (55).

Betrachten wir die Abb. 5 und 6 (siehe auch Tab. 2 und 3), so kommen wir zu dem Ergebnis, daß bei der von uns

praeoperativ durchgeführten Haemodilution mit Vollelektrolytlösung und der postoperativ erzeugten Haemokonzentration mit Furosemiddiurese die mathematischen Gesetzmäßigkeiten des Dilutionsmodells im großen und ganzen ganz erstaunlich exakt erfüllt waren, kenntlich insbesondere an dem Parameter Prot-Ist/Soll. Dieser betrug etwa 7 bzw. 15 Minuten nach Beginn der Schnellinfusion trotz bedeutender Volumenschwankungen und Abnahmen von Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration 100,5 bzw. 99,8 %. Etwa 22 bzw. 30 Minuten nach Beginn der Schnellinfusion sank dieser Parameter auf 98,5 bzw. 98,0 %. Er betrug auch 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion nur 98,6 % und lag schließlich nach im Mittel 70 Minuten Narkose bei 97,6 %. Das heißt, zu den genannten Zeitpunkten lag die tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration um 1,5 bis 2,5 % unter den theoretisch voraus berechneten Werten, woraus sich ein Verlust an intravasalem Protein von 3 - 5 g ergeben würde. Während die bisher genannten Abweichungen der gemessenen Plasmaproteinkonzentration gegenüber den theoretisch vorausberechneten nicht statistisch zu sichern waren, war der Parameter Prot-Ist/Soll entsprechend der Abb. 6 und Tab. 3 15 Minuten nach Furosemidgabe mit 97,0 % statistisch sicher von 100 % verschieden, dagegen stimmte 30, 45 und 60 Minuten nach Furosemidgabe die tatsächlich gemessene mit der theoretisch berechneten Plasmaproteinkonzentration wieder sehr gut überein (Prot-Ist/Soll 98,8 %, 100,0 %, bzw. 99,6 %).

Bevor wir die Frage erörtern, welche der oben genannten Störmöglichkeiten des mathematischen Dilutionsmodells die eben genannten Abweichungen der theoretischen von der tatsächlich gemessenen Plasmaproteinkonzentration verursacht haben könnten, sollen die Befunde der Elektrophorese kurz rekapituliert werden.

Entsprechend Abb. 13 und Tab. 9 bis 11 fanden wir mit Beginn der Schnellinfusion im Wachzustand einen Anstieg der Albuminfraktion bei gleichzeitigem Abfall aller Globulinfraktionen. Die Albuminfraktion blieb während der gesamten Phase der Narkose und Operation gegenüber dem Ausgangswert geringfügig erhöht. Einen besonders ausgeprägten Antieg der Albuminfraktion gegenüber dem neuen Kontrollwert im Aufwachraum fanden wir 30 Minuten nach Furosemidgabe (Anstieg von 55,6 auf 60,5 %) mit einer Rückkehr zum Ausgangswert 60 Minuten nach Furosemidgabe. Der Anstieg der Albuminfraktion mit Beginn der Schnellinfusion wird von uns folgendermaßen erklärt:

Die forcierte Volumenexpansion führt zunächst zu einer gegenüber dem interstitiellen Raum überproportionalen Zunahme des Plasmavolumens auf rund 125 % des Ausgangswerts (siehe später auch Abb. 22). Mit Abstrom der Vollelektrolytlösung und konsekutiver Expansion des interstitiellen Raumes kommt es typischerweise zur vermehrten Lymphdrainage des Interstitiums mit einer Zunahme des Lymphflusses und des mit der Lymphe transportierten Proteins, wie es unlängst besonders eindrucksvoll von Schad und Brechtelsbauer (49) an wachen Hunden mit chronischen Lymphkathetern gezeigt wurde. Nach den Befunden der genannten Autoren führt die isotone Volumenexpansion am wachen Tier auf der einen Seite zur vermehrten kapillären Filtration der Plasmaproteine. Dieser Effekt wird auf der anderen Seite ausgeglichen durch einen vermehrten Rückfluß von Protein über die Lymphe in die Blutbahn, so daß durch die Volumenexpansion die intravasale Proteinmenge im Wachzustand praktisch konstant bleibt. Da aber im Interstitium das Verhältnis von Albumin zu Globulin höher ist als in der Blutbahn, muß demnach sozusagen bei forcierter "Spülung" des Interstitiums die Albuminkonzentration im Plasma nach Volumenexpansion ansteigen, wie dies in unseren Untersuchungen der Fall war.

Wie oben dargelegt, müssen bei der Interpretation der Abweichungen gemessener Plasmaproteinkonzentrationen vom theoretischen Dilutionsmodell auch Veränderungen der Erythrozytenmorphologie Berücksichtigung finden. Wie aus Abb. 8 und Tab. 4 a und b ersichtlich, sank mit Beginn der Schnellinfusion im Wachzustand die mittlere korpuskuläre Haemoglobinkonzentration (MCHC) von einem Ausgangswert von 30,9 g/100 ml auf Werte zwischen 30,24 bis 30,46 g/100 ml ab, wobei die Veränderungen 7 bzw. 22 Minuten nach Infusionsbeginn (D_1 und D_3) statistisch zu sichern waren. Zum Zeitpunkt des Hautschnitts (N) und unter Furosemid ($L_1 - 4$) traten keine sichtbaren Veränderungen des MCHC gegenüber dem Kontrollwert auf. Abfall des MCHC bedeutet Volumenzunahme der Erythrozyten. Diese kann, wie auch Kapser (32) ausführlich dargelegt hat, einerseits durch osmotische Wasserflüsse bei kurzfristig auftretender Hypoosmolarität des extrazellulären Raumes und andererseits durch die Aufnahme von Wasser und Natrium verursacht sein. Ein Aufquellen der Erythrozyten durch osmotische Wasserflüsse während der Schnellinfusion kann in unseren Untersuchungen ausgeschlossen werden, da entsprechend Abb. 10 und Tab. 6 a die Plasmaosmolarität in unseren Untersuchungen sogar geringfügig zunahm. So scheint uns der Schluß durchaus gerechtfertigt, daß der kurzfristige Abfall des MCHC während der Schnellinfusion in unseren Untersuchungen durch eine gleichzeitige Aufnahme von Wasser und Natrium in die Erythrozyten verursacht war.

Da, wie ausgeführt, das Dilutionsmodell nur Gültigkeit haben kann, wenn der MCHC und damit die Erythrozytenmorphologie unverändert bleibt, haben wir den Parameter Prot-Ist/Soll für den Meßpunkt D_4 (30 Minuten nach Infusionsbeginn) für die Bedingung eines konstanten MCHC neu berechnet:

Der mittlere MCHC war vom Kontrollwert bis zum Punkt D_4

von 30,90 auf 30,24 g/100 ml abgefallen. Wäre dies nicht der Fall gewesen, so hätte sich bei D_4 ein mittlerer Haematokrit von 32,20 Vol% statt der tatsächlich gemessenen 33,05 Vol% und damit eine theoretische Zunahme des Blutvolumens (BV_2) auf 117,61 % statt 114,77 % ergeben. Damit hätte die theoretisch vorausberechnete Plasmaproteinkonzentration zu diesem Zeitpunkt 77,9 % statt 81,4 % und der Parameter Prot-Ist/Soll 102,1 % statt 98,0 % betragen. Es zeigt sich also deutlich, daß die Abweichungen von Prot-Ist/Soll von 100 % während der Phase der Schnell Infusion im Wachzustand nur durch gleichzeitige Veränderungen der Erythrozytenmorphologie vorgetäuscht waren und offenbar nicht einem echten Verlust von intravasalem Protein entsprachen.

Diese Interpretation der Änderung der Erythrozytenmorphologie für die Abweichung von Prot-Ist/Soll von 100 % kann nach im Mittel 70 Minuten Narkose nicht herangezogen werden, da zu diesem Zeitpunkt der MCHC den Kontrollwert wieder erreicht hatte. Hier möchten wir eher annehmen, daß es unter der Narkose tatsächlich zu einer geringen Abnahme der intravasalen Proteinmenge gegenüber dem Ausgangswert um im Mittel 5 - 6 g gekommen war. Wie Schad und Brechtelsbauer (49) zeigen konnten, führte am primär im Wachzustand volumenexpandierten Hund die anschließende Einleitung einer Narkose mit Thiopental oder Halothan zu einer deutlichen Abnahme des Lymphflusses und der mit der Lymphe transportierten Proteinmenge bei unveränderter kapillärer Filtration. Dies führte bei volumenexpandierten Hunden nach einer dreistündigen Halothannarkose zur Abnahme des Plasmavolumens und der intravasalen Proteinmenge um rund 11 bzw. 4 % der Kontrollwerte.

Die Abweichung von Prot-Ist/Soll von 100 % 15 Minuten nach Furosemidgabe (L_1) ist wesentlich schwieriger zu interpretieren. Da Veränderungen der Erythrozytenmorphologie als Erklärungsmöglichkeit ausscheiden, muß eine kurzfristige Abnahme der intravasalen Proteinmenge unter Furosemid durch ein Mißverhältnis von kapillärer Filtration und Rücktransport der Proteine mit der Lymphe diskutiert werden. Es kann wohl nicht bezweifelt werden, daß Furosemid auch primär extrarenale Effekte im Organismus ausübt. So fanden Bhatia et al (5) beim Menschen nach der intravenösen Bolusinjektion von 40 mg Furosemid eine signifikante Abnahme des pulmonalen Blutvolumens noch vor Auftreten einer nennenswerten Diurese. Dies deckt sich mit Befunden von Dikshit et al (11), die zeigen konnten, daß bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt nach einer Bolusinjektion von 1 mg/kg Körpergewicht Furosemid die Füllungsdrucke des linken Herzens signifikant abnahmen, bevor eine nennenswerte Diurese auftrat. Dies war offenbar verursacht durch eine Dilatation der venösen Kapazitätsgefäße unter der Wirkung von Furosemid. Diese primär extrarenalen Effekte von Furosemid auf die Haemodynamik des großen und kleinen Kreislaufs könnten durchaus dazu geeignet sein, eine vermehrte kapilläre Filtration von Wasser und Protein in Gang zu setzen. Ein solcher Mechanismus würde die von uns gefundene Abweichung von Prot-Ist/Soll von 100 % 15 Minuten nach der Gabe von im Mittel 50 mg Furosemid als Bolus erklären können, ist unseres Wissens aber bisher nicht beschrieben worden. Der signifikante Anstieg der Albuminfraktion 30 Minuten nach Furosemidgabe dürfte in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem 15 Minuten nach Furosemid beobachteten Abfall und dem sich anschließenden langsamen Wiederanstieg der intravasalen Proteinmenge stehen. Allerdings werden auch hier exakte ursächliche Zusammenhänge aus unseren Befunden

nicht deutlich.

4.1.3. Disproportionale Verteilung zwischen Plasmavolumen und interstitiellem Raum bei rascher Haemodilution bzw. Haemokonzentration

Entsprechend Abb. 5 wird bei der Schnellinfusion im Wachzustand offenbar zunächst das Plasmavolumen stärker erhöht als der interstitielle Raum. Dies ersehen wir daraus, daß mit Beginn der Schnellinfusion das Plasmavolumen zunächst rasch und dann zunehmend langsamer anstieg und daß etwa 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion (E) das theoretische Plasmavolumen gegenüber D_4 entsprechend Tab. 2 von 124,1 auf 113,8 % vom Kontrollwert abgefallen war. Es wird also offenbar eine bestimmte Zeit benötigt, bis rasch infundierte Vollelektrolytlösung sich gleichmäßig zwischen Plasma und interstitiellem Raum verteilt. Entsprechend Tab. 19 war diese gleichmäßige Verteilung offensichtlich sowohl 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion (E) als auch nach 70 Minuten Narkose (N) gegeben. So betrug das berechnete Plasmavolumen bei E 113,8 % und bei N 116,1 % vom Kontrollwert. Geht man von einem Kontrollwert für das Plasmavolumen von 46 ml/kg Körpergewicht aus (siehe dazu Tab. 16), so ergibt sich zu diesen beiden Meßzeitpunkten eine Zunahme des Plasmavolumens um 6,34 bzw. 7,39 ml/kg Körpergewicht. Zu den gleichen Zeitpunkten betrug die Retention von Vollelektrolytlösung entsprechend Tab. 15 25,5 bzw. 29,5 ml/kg Körpergewicht. Aus der letzten Spalte in Tab. 19 ergibt sich somit, daß zu beiden Meßzeitpunkten, also sowohl 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion im Wachzustand als auch nach 70 Minuten Narkose, recht exakt 25 % der retinierten Vollelektrolytlösung im Plasma verblieben waren, während vermutlich die restlichen 75 % zur Auffüllung des interstitiellen Raums herangezogen wurden.

Anders ausgedrückt entspricht dies dem typischen Befund, daß bei Volumenexpansion mit Vollelektrolytlösung sich diese, abgesehen von den renalen Verlusten, im Verhältnis 1:3 zwischen Plasma und interstitiellem Raum verteilt (s. dazu auch Abb. 22).

Wie aus Abb. 5 und Tab. 20 hervorgeht, ist auch bei der Haemokonzentration durch Furosemiddiurese der Anteil des Plasmavolumens im Verhältnis zum interstitiellen Raum an der kumulierten Wasserexkretion durch die Niere während der einzelnen Meßzeitpunkte deutlich verschieden. So wurden während der ersten 15 Minuten der Furosemiddiurese im Mittel 78 % des Harnvolumens dem Plasmavolumen entzogen. Dieser Anteil sank bis 60 Minuten nach Furosemidgabe auf 22 % ab. Zu diesem Zeitpunkt waren im Mittel unter Furosemid 1200 ml Urin ausgeschieden worden, von denen entsprechend Tab. 20 rund 260 ml aus dem Plasma und rund 940 ml vermutlich aus dem Interstitium stammten. Es wird aus unseren Befunden also deutlich, daß nach der Bolusinjektion von etwa 1 mg/kg Körpergewicht Furosemid beim primär nicht herzinsuffizienten Patienten mit ausreichend hohem Plasmavolumen die über die Niere ausgeschiedene Wassermenge, die in der Regel einer typischen Vollelektrolytlösung entspricht, zunächst zum weitaus Überwiegenden Teil dem Plasma entzogen wird (siehe auch Abb. 22). Erst 15 bis 30 Minuten nach der Bolusinjektion von Furosemid kommt es offenbar zu einem bedeutenden Wasserfluß vom Interstitium in den Plasmaraum, so daß dieser sich weiterhin nicht mehr nennenswert verkleinert und die weiteren Wasserverluste über die Niere praktisch ausschließlich zulasten des interstitiellen Raums gehen. Für den forcierten Wasserfluß vom Interstitium in das Plasma ab der 15. Minute nach Furosemidgabe ist sicherlich von Bedeutung, daß die Plasmaproteinkonzentration zu diesem Zeitpunkt bereits deutlich über den Kontrollwert zugenommen hat und somit der Wasserfluß

Punkt	PV ₂ berechnet [%]	Δ PV [ml/kg]	Wasserre- tention [ml/kg]	Δ PV in % der Reten- tion
E	113,79	+ 6,34	25,54	24,84
N	116,07	+ 7,39	29,46	25,09

Tab. 19: Prozentuale Zunahme des Plasmavolumens gegenüber dem Kontrollwert 10 Minuten nach Schnellinfusion (E) und nach 70 Minuten Narkose (N) und mittlere Zunahme des Plasmavolumens in Absolutwerten auf der Basis eines Kontrollwerts von 46 ml/kg. Entsprechende Retentionen von Vollelektrolytlösung zu beiden Meßpunkten und prozentualer Anteil des Plasmavolumenzuwachses an der Elektrolytretention (siehe auch Abb. 22).

Punkt	PV ₂ berechnet [%]	Δ PV [ml/kg]	Wasser- exkretion [ml/kg]	Δ PV in % der Exkre- tion
L ₁	92,60	- 3,40	4,35	78,3
L ₂	91,61	- 3,86	9,42	41,0
L ₃	91,28	- 4,01	13,28	30,2
L ₄	92,01	- 3,68	16,69	22,0

Tab. 20: Prozentuale Abnahme des Plasmavolumens gegenüber dem Kontrollwert vor Furosemidgabe, 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Furosemid (L₁ - L₄) und Abnahmen des Plasmavolumens in Absolutwerten auf der Basis eines Kontrollwerts von 46 ml/kg. Entsprechende kumulierte Wasserexkretion über die Niere zu den Meßzeitpunkten und prozentualer Anteil der Plasmavolumenabnahme am kumulierten Wasserentzug (siehe auch Abb. 22).

nicht nur über eine Verkleinerung des Plasmavolumens, sondern auch über eine Zunahme des kolloidosmotischen Drucks im Plasma angetrieben werden kann.

Die Verteilung von Wasserretention bzw. Wasserentzug zwischen Plasma und interstitiellem Raum bei rascher Haemodilution bzw. Haemokonzentration wird auch in Abb. 22 verdeutlicht. Die Wasserretention in der Phase der Schnellinfusion ($D_1 - D_4$) kann hier nicht absolut exakt dargestellt werden, da zwar die infundierten Mengen, nicht aber der zeitliche Ablauf der Diurese, genau bekannt sind.

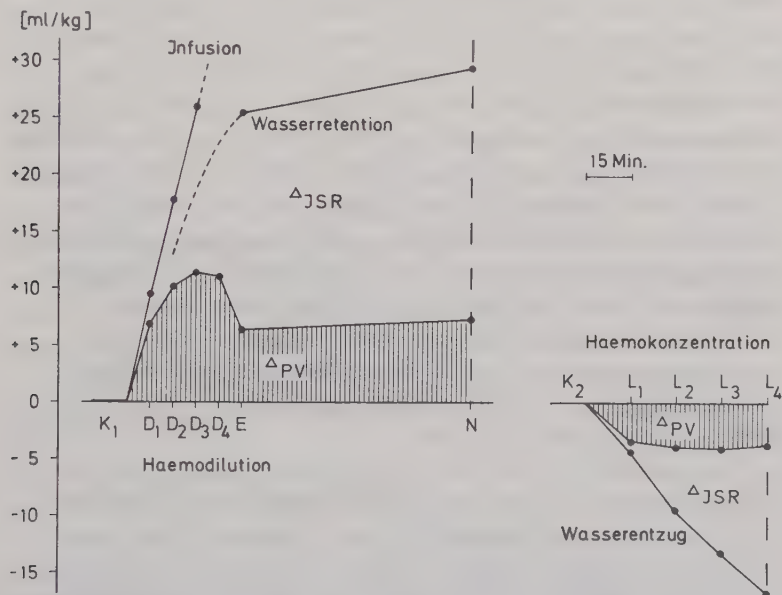


Abb. 22: Verteilung des bei Haemodilution zugeführten Wassers (Wasserretention als Differenz von Infusion und Diurese) und des bei Haemokonzentration entzogenen Wassers zwischen Plasmavolumen (ΔPV) und interstitiellem Raum (ΔISR). Bei Haemodilution besteht beim Zeitpunkt E und N jeweils eine Verteilung zwischen Plasma und Interstitium von etwa 1:3. Bei Haemokonzentration mit Furosemid erfolgt der Wasserentzug zunächst (L_1) überwiegend aus dem Plasma. Erst später ($L_2 - L_4$) kommt der Wasserfluß aus dem Interstitium zunehmend in Gang.

4.2. Veränderungen des base-excess im Extrazellulärraum unter Haemodilution und Haemokonzentration

Wie aus Abb. 9 und Tab. 5 a und b ersichtlich, kam es unter isotoner Volumenexpansion im Wachzustand zu einem raschen und über die Zeit nahezu konstanten Abfall der Pufferbasenkonzentration im Extrazellulärraum (ECF-BE) um im Mittel rund 3 mmol/l. So betrug der Kontrollwert für den ECF-BE im Mittel -2,0 mmol/l und der Wert 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion im Mittel -5,3 mmol/l. Dieser Abfall des ECF-BE führte bei nahezu konstantem Kohlensäurepartialdruck im arteriellen Blut (PaCO_2) logischerweise zu einem hochsignifikanten Abfall des pH-Werts von im Mittel 7,37 auf 7,31. Diese deutlich sichtbare Entwicklung einer metabolischen Azidose bei der Schnellinfusion von Vollelektrolytlösung wird von uns für dilutionsbedingt gehalten. Das heißt, die Verdünnung des Extrazellulärspaces (EZR) mit einem bestimmten Volumen einer Vollelektrolytlösung, die keine Pufferbasen enthält, muß netto zwangsläufig zu einem Abfall der Pufferbasenkonzentration im EZR führen. Dies soll anhand folgenden Rechenbeispiels belegt werden:

Die Pufferbasenkonzentration im Vollblut beträgt bei annähernd normaler Haemoglobinkonzentration rund 48 mmol/l. Da die Pufferbasenkonzentration im interstitiellen Raum nur etwa die Hälfte dieses Wertes, also 24 mmol/l beträgt, ergibt sich daraus eine mittlere Pufferbasenkonzentration für den gesamten EZR von rund 30 mmol/l (52). Es ist legitim, das Volumen des EZR mit 20 % des Körpergewichts anzusetzen, woraus sich bei einem 70 kg-Patienten ein EZR-Volumen von $0,2 \times 70 = 14$ l und eine extrazelluläre Pufferbasenmenge von $14 \times 30 = 420$ mmol ergibt. Berücksichtigen wir, daß die von uns untersuchten Patienten etwa 10 Minuten nach Beendigung der Schnellinfusion, also zum Zeitpunkt des tiefsten Wertes für den ECF-BE, im Mittel rund 1,75 l Vollelektrolytlösung im EZR retiniert

hatten, so ergibt sich daraus eine neue Pufferbasen-konzentration im EZR von 420: $(14 + 1,75) = 26,7$ mmol/l, entsprechend einem Abfall des ECF-BE um rund 3,3 mmol/l, was recht exakt mit dem von uns tatsächlich gemessenen Abfall des ECF-BE unter der Schnellinfusion übereinstimmen würde.

Bemerkenswerterweise lief im Aufwachraum unter der Wirkung von Furosemid in etwa der gegensinnige Prozeß ab. Das heißt, während des Entzugs von rund 1,2 l Extrazellulärflüssigkeit durch Furosemiddiurese kam es zu einem Anstieg des ECF-BE um im Mittel 2,6 mmol/l und bei wiederum nahezu konstantem PaCO_2 zu einem Anstieg des pH von 7,29 auf 7,36. Diese Veränderungen des Säure-Basen-Status durch isotone Haemodilution bzw. Haemokonzentration werden sicherlich in der Klinik im Moment zu wenig beachtet. Die Möglichkeit der Entstehung einer metabolischen Azidose bei der Infusion großer Mengen einer pufferbasenfreien Vollelektrolytlösung hat sicherlich ursprünglich dazu geführt, daß sich bei der Volumensubstitution mit Kristalloiden die Ringerlaktatlösung so großer Beliebtheit erfreut.

4.3. Befunde zur Nierenfunktion

Bemerkenswert war das relativ häufige Auftreten einer Wasserdiurese während isotoner Volumenexpansion sowie unter Narkose und Operation. Diese möchten wir im Sinne des Gauer'schen Volumendehnungsreflexes (20) interpretieren. Das heißt, bei rascher Erhöhung des Plasmavolumens mit konsekutiver Reizung der intrathorakalen Dehnungsrezeptoren kommt es zum Versiegen der ADH-Sekretion. So beschrieben auch Finsterer et al (14) bei bauchchirurgischen Patienten unter Narkose und Operation das relativ häufige Auftreten einer Wasserdiurese bei Volumenexpansion mit Dextranlösung.

Die Zunahme von Diurese, Natriurese und Kaliurese unter der Wirkung von Furosemid ist absolut geläufig. Järnberg et al (30) beobachteten in der frühen postoperativen Phase nach Laparotomien nach der Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht Furosemid eine Periode mit mehr oder weniger ausgeprägter Wasserdiurese 20 - 40 Minuten nach der Applikation des Diuretikums. Zwar fanden auch wir in den vorgelegten Untersuchungen eine Abnahme der Urinosmolarität unter Furosemid gegenüber dem Kontrollwert vor Furosemid. Allerdings beobachteten wir nur selten eine geringfügige Wasserdiurese.

Von Interesse ist das Verhalten der renalen Zinkexkretion während Volumenexpansion, Narkose und Operation und unter Furosemid. Entsprechend Abb. 17 und Tab. 14 fanden wir unter Volumenexpansion im Wachzustand und ebenso unter Narkose und Operation die Medianwerte für die renale Zinkexkretion bei 2,2 bis 2,3 $\mu\text{g}/\text{Min}$. In der postoperativen Kontrollperiode im Aufwachraum lag dieser Wert mit im Mittel 3,6 $\mu\text{g}/\text{Min}$. deutlich höher, stieg in der ersten Sammelperiode unter Furosemid zwar mit im Mittel 5,0 $\mu\text{g}/\text{Min}$. weiter an, fiel dann aber während der weiteren Furosemidperiode mit im Mittel 2,6 bis 3,1 $\mu\text{g}/\text{Min}$. unter den Kontrollwert vor Furosemid ab. Entsprechend Abb. 4 beschrieb Kapser (32) bei seinen Untersuchungen unter Narkose und Laparotomie und in der frühen postoperativen Phase ohne Volumenexpansion und ohne Furosemidgabe Medianwerte für die renale Zinkexkretion um 0,7 bis 0,8 $\mu\text{g}/\text{Min}$. Der Autor wies seinerzeit darauf hin, daß praktisch keine Beziehung zwischen der renalen Zinkexkretion und der Höhe der Diurese oder Natriurese bestand. Steele (54) fand bei isotoner Volumenexpansion beim Menschen nur eine geringfügige Zunahme der renalen Zinkexkretion. In seinen Untersuchungen trat unter Furosemid oder Ethacryn-

säure nur eine mäßige und kurzfristige Zunahme der renalen Zinkexkretion auf. Yunice et al (59) wiesen darauf hin, daß die renale Zinkexkretion in starkem Maße durch die Proteinbindung des Zinks einerseits und durch die Bindung von Zink an bestimmte Aminosäuren, insbesondere Cystein und Histidin andererseits, beeinflußt wird. Die Autoren fanden bei Erhöhung des Plasmazinkspiegels auf ein Mehrfaches des Kontrollwerts durch die Infusion durch Zinksulfat praktisch keine Zunahme der renalen Zinkexkretion, das infundierte Zink offenbar augenblicklich an die Plasmaproteine gebunden wird und damit nicht nierengängig ist. Auf der anderen Seite führte die Infusion von Cystein und Histidin zu erheblichen renalen Zinkverlusten, da diese Aminosäuren Zink binden und aufgrund ihrer kleinen Molekülgröße glomerulär frei filtriert und sogar tubulär sezerniert werden.

Berücksichtigt man, daß die renale Zinkexkretion des normalen Menschen etwa 500 $\mu\text{g}/24$ Stunden, entsprechend etwa 0,35 $\mu\text{g}/\text{Min.}$ beträgt (17, 23, 37, 51) und daß Kapser (32) in der perioperativen Phase Exkretionen um 0,8 $\mu\text{g}/\text{Min.}$ fand, so sind die von uns beschriebenen renalen Zinkexkretionen ungewöhnlich hoch. Eine schlüssige Interpretation dieses Befundes können wir nicht anbieten, sofern man nicht die Volumenexpansion generell heranziehen will. Wir müssen allerdings den Befund von Kapser (32) bestätigen, daß die renale Zinkexkretion auch in unseren Untersuchungen generell keine deutliche Beziehung zur Höhe der Diurese oder Natriurese aufwies. Ebenso können wir den Befund von Steele (54) bestätigen, daß die Anwendung von Furosemid trotz einer Zunahme des Harnzeitvolumens und der renalen Natriumexkretion um jeweils etwa den Faktor 4 nicht zu einer nennenswerten Änderung der renalen Zinkexkretion führt.

4.4. Zink im Plasma und im Erythrozyten

4.4.1. Plasmazinkspiegel beim gesunden und kranken Menschen

Zink ist von großer biologischer Bedeutung für den Zellstoffwechsel. Es ist lebensnotwendiger Bestandteil von etwa 70 Metalloenzymen, die für Anabolie und Katabolie von Protein und Nukleinsäuren benötigt werden. Somit ist Zink unersetzlich für Zellfunktion und Gewebsneubildung. Die Gewebe eines normalen Erwachsenen enthalten etwa 2 - 3 g Zink, davon findet sich weniger als 1 % im Plasma. Über die biologische Bedeutung des Zinks im einzelnen soll hier nicht diskutiert werden. Ausführliche Darstellungen zu dieser Frage finden sich bei Kapser (32) und Seeling (50). Der Plasmazinkspiegel scheint unter normalen Bedingungen eine sehr konstante Grösse zu sein. Normalwerte in unserem Labor sind $95,3 \pm 8,4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ mit einer Streuung von 84 bis $109 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Ähnliche Normalwerte fanden Briggs et al (8) mit $99 \pm 14 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Fodor et al (17) mit $93 \pm 6,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Atkinson et al (3) mit $89 \pm 2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Halstead und Smith (26) mit $96 \pm 12 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Hallböök und Hedelin (23) mit $91 \pm 11 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Handjani et al (27) mit $96 \pm 13 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Hankin und Smith (28) mit $92 \pm 2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, Falchuk (12) mit $96 \pm 10 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und Lindeman et al (37) mit $96 \pm 1,2 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Die untere Grenze des Normalwerts wurde von Lindeman et al (38) mit $76 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ angegeben.

So konstant auf der einen Seite der Plasmazinkspiegel beim Gesunden zu sein scheint, so häufig und regelmäßig führen andererseits krankhafte Zustände der verschiedensten Art zu mehr oder weniger raschen

und ausgeprägten Abnahmen des Plasmazinkspiegels. So wurden teilweise bedeutende Hypozinkaemien mit Plasmaspiegeln um und unter 20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ z.B. bei akuter Virushepatitis (28), bei anderen akuten und chronischen Infektionen (12, 37), bei Leberzirrhose (7, 12, 37), beim nephrotischen Syndrom (38), nach Myokardinfarkt (27, 37) und bei neoplastischen Prozessen verschiedenster Art (12) beschrieben. Eine mehr oder weniger bedeutende Hypozinkaemie wurde mehrfach auch in den ersten Tagen nach operativen Eingriffen beschrieben (18, 23, 24, 37). Sie wird auch für typisch für Patienten unter den Bedingungen einer Intensivtherapie gehalten (17, 32, 51). Dramatische Abfälle des Plasmazinkspiegels wurden auch nach Einleitung einer forcierten parenteralen Ernährung bei Kachexie verschiedenster Genese beschrieben (33, 40). Vielfach wird darauf hingewiesen, daß die Hypozinkaemie, z.B. in der postoperativen Phase, unter Intensivtherapie, bei Virushepatitis und Leberzirrhose mit einer Hyperzinkurie kombiniert ist. Im allgemeinen wird dabei von den Autoren die Meinung vertreten, daß die Hyperzinkurie Ursache der Hypozinkaemie sei. Eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Hypozinkaemie bei entzündlich-infektiösen Prozessen wurde von Powanda et al (43) und von Beisel (4) gegeben. Diese Autoren konnten am Versuchstier zeigen, daß mit anlaufender Entzündungsreaktion Zink aus dem Plasma in die Leberzelle aufgenommen wird und hier möglicherweise zur Synthese entzündungsspezifischer Proteine Verwendung findet. Es besteht allgemein Übereinstimmung darin, daß mit Besserung oder Ausheilung der genannten krankhaften Prozesse der Plasmazinkspiegel wieder auf Normalwerte ansteigt. Auf die Befunde von Falchuk (12), daß nämlich die Gabe von ACTH bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Abnahme des Plasmazinkspiegels

führt, soll weiter unten noch näher eingegangen werden.

4.4.2. Zur Frage der Proteinbindung von Zink im Plasma

Wie bereits erwähnt, befindet sich nur etwa 1 % des im Körper vorhandenen Zinks im Plasma. Von dieser geringen Menge wiederum sind offenbar mehr als 90 % an Plasmaproteine gebunden. Dabei wird, was übrigens auch für viele andere Stoffe zutrifft, Zink nur von bestimmten Plasmaproteinen mehr oder weniger festgebunden. Eine relativ feste Bindung scheint an einem alpha-2-Makroglobulin zu bestehen, wobei Adham et al (1) zeigen konnten, daß am alpha-2-Makroglobulin mindestens zwei verschiedene Bindungsstellen existieren und daß natives alpha-2-Makroglobulin etwa 140 - 180 µg Zink pro Gramm Protein enthält. Die zweite bedeutende Proteinfraktion, die Zink, allerdings weniger fest als alpha-2-Makroglobulin, bindet, wird im Albumin vermutet (7, 12, 44). Dabei könnte es sich auch um ein Praealbumin oder das "retinol binding protein"(28) handeln. Das nicht proteingebundene und damit frei diffusible Zink scheint überwiegend an die Aminosäuren Cystein und Histidin (21, 25, 59) angelagert zu sein. Nur dieser Anteil des Plasmazinks ist demnach ultrafiltrierbar und damit für die Gewebe auch rasch verfügbar. Wie Falchuk (12) in sehr eleganten Untersuchungen zeigen konnte, ist bei krankhaften Zuständen, wie sie oben aufgeführt wurden, die mit Hypozinkaemie einhergehen, nur der an die Albuminfraktion gebundener Anteil des Zinks deutlich erniedrigt. Der Autor konnte nun zeigen, daß die Infusion von ACTH an gesunden Probanden zu einem ähnlichen Abfall des an Albumin, nicht jedoch an alpha-2-Makroglobulin gebundenen Zinkanteils führt, wie auch bei schweren Erkrankungen beobachtet wird. Dabei scheint dem Cortisol

keine entscheidende Wirkung zuzukommen, da die ACTH-Infusion auch bei adrenalectomierten zur "Abkoppelung" des Zinks von der Albuminfraktion führte. Falchuk (12) vermutet nun, daß bei akuten Krankheiten, entzündlichen Prozessen, unter den Bedingungen der Intensivtherapie und analog wohl auch in der frühen postoperativen Phase die Ausschüttung von ACTH im Sinne einer Streßreaktion zur Hypozinkaemie führt und daß das freigesetzte Zink von peripheren Organen und Geweben aufgenommen wird.

Aus der Tatsache, daß das Zink im Plasma zum weitaus Überwiegenden Teil an bestimmte Trägerproteine angekoppelt ist, ergibt sich nach unserer Meinung die Forderung, daß jede Zu- oder Abnahme des Plasmazinkspiegels zunächst daraufhin überprüft werden muß, ob sie nicht durch Dilution oder Konzentration der genannten Trägerproteine sozusagen nur "vorgetäuscht" ist, oder ob tatsächlich ein Zuwachs oder ein Verlust der im Plasma vorhandenen Zinkmenge durch Anlagerung an oder Abkoppelung von den Trägerproteinen erfolgte. Beobachtungen des Plasmazinkspiegels ohne gleichzeitige Kenntnis von Plasmaproteinkonzentration und Elektrophorese sind demnach nicht sehr ergiebig.

Es muß betont werden, daß Betrachtungen des Plasmazinkspiegels in Relation zur Plasmaproteinkonzentration, z.B. als Mikrogramm Zink pro Gramm intravasalen Proteins, auch weiterhin nur grobe Anhaltspunkte für die Frage der Anlagerung oder Abkoppelung von Zink von den Trägerproteinen ergeben, solange diese nicht exakt definiert und meßmethodisch erfaßt werden können. Spezielle Proteinfractionen, wie z.B. das alpha-2-Makroglobulin oder das "retinol binding protein", können ja mit der klassischen Elektrophorese nicht identifiziert und quantifiziert werden. Vielmehr bedarf dies technisch aufwendigerer Methoden, wie z.B. der Immunelektrophorese oder der

Gelfiltration. Immerhin sind wir davon Überzeugt, daß die Betrachtung des Plasmazinkspiegels in Bezug auf die Plasmaproteinkonzentration schon zu wesentlich besseren Ergebnissen bezüglich der Frage der An- und Abkoppelung von Zink an die Trägerproteine führt als die rein phänomenologische Beschreibung des Plasmazinkspiegels als Menge pro Volumen Plasma.

4.4.3. Befunde zum Plasmazinkspiegel unter Narkose und Operation

Der Ausgangswert für den Plasmazinkspiegel bei den 16 von uns untersuchten Patienten mit abdominalchirurgischen Erkrankungen betrug entsprechend Abb. 11 und Tab. 7 a $73,7 \pm 12,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Dabei betrug der tiefst gemessene Wert bei einem Patienten mit chronischem Gallengangsverschluß $51,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ und der höchste Wert bei einem Patienten mit Colonkarzinom $108,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Insgesamt lag bei der Hälfte der von uns untersuchten Patienten der Kontrollwert für den Plasmazinkspiegel höher als der untere Grenzwert des Normbereichs von etwa $75 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der von uns angegebene Mittelwert für den wachen nüchternen Patienten vor abdominalchirurgischen Eingriffen entspricht recht exakt dem von Kapser (32) für ein vergleichbares Patientenkollektiv angegebenen Mittelwert von $75,9 \pm 15,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (siehe dazu auch Abb. 4). Bei 20 anderen Patienten, die sich Mittelohreingriffen unterziehen mußten, gab Kapser (32) seinerzeit einen mittleren Plasmazinkspiegel von $84,7 \pm 8,7 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ an. Es bleibt also festzustellen, daß sowohl in unserer Studie als auch in den Untersuchungen von Kapser der Mittelwert für den Plasmazinkspiegel bei abdominalchirurgischen Patienten offenbar aufgrund der bestehenden Vorerkrankung gegenüber dem Normwert des gesunden Menschen bereits erniedrigt war.

Wie aus Abb. 11 und Tab. 7 a und b erinnerlich, kam es mit Beginn der Volumenexpansion im Wachzustand bei unseren Patienten zu einem deutlichen Abfall des Plasmazinkspiegels bis auf einen Mittelwert von minimal 59,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Vor Operationsbeginn fanden wir einen Wert von im Mittel 63,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, der unter der Operation nur noch geringfügig bis auf 60,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ abfiel. Der Ausgangswert für den Plasmazinkspiegel bei den 11 Patienten, die postoperativ weiter beobachtet wurden, lag 30 Minuten nach Narkoseende im Mittel bei 70,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, sank dann aber in der nächsten Stunde signifikant bis auf im Mittel 58,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ab.

Vergleichbare, relativ engmaschige Beobachtungen des Plasmazinkspiegels unter Narkose und Operation wurden unseres Wissens bisher nur von Kapser (32) und Fodor et al (18) vorgelegt. Die von Kapser gefundenen Veränderungen des Plasmazinkspiegels unter und nach Laparotomie (ohne praenarkotische Volumenexpansion) gehen aus Abb. 4 hervor. Es ist ersichtlich, daß bei diesen Patienten vom Kontrollwert im Wachzustand bis zum Hautschnitt der Plasmazinkspiegel im Mittel von 75,9 auf 63,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ absank und sich über 3 Stunden Operation weiter bis auf 54,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ erniedrigte. Die abfallende Tendenz setzte sich offenbar in der frühen postoperativen Phase fort, und es wurde schließlich 90 Minuten nach Narkoseende ein mittlerer Plasmazinkspiegel von 46,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ erreicht. Ein vergleichsweise geringfügiges Absinken des Plasmazinkspiegels wurde von Kapser bei Patienten während und nach Mittelohreingriffen beschrieben. Hier sanken die Mittelwerte nur von 84,7 bis auf minimal 73,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Patienten ein geringeres operatives Trauma ohne nennenswerten Blutverlust und ohne Infusionstherapie hatten. Fodor et al (18) beschrieben 1973 bei 17 im wesentlichen gesunden

Patienten, die sich zu diagnostischen Zwecken einer Thiopental-Halothan-Kurzarkose von nur 10 Minuten Dauer unterziehen mußten, einen Abfall des Plasmazinkspiegels von 88,3 auf 79,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Bei einem anderen Kollektiv von 11 sonst gesunden Patientinnen, die sich einer abdominalen Hysterektomie wegen Uterus myomatosus unterziehen mußten, fand sich bereits 15 Minuten nach Thiopental-Halothan-Narkose und noch vor Operationsbeginn ein Abfall des Plasmazinkspiegels von im Mittel 91,5 auf etwa 75 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$. Nach 2 Stunden Operationszeit war dieser Wert nur noch geringfügig bis auf 67,1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ abgefallen. Bei einem Vergleichbaren Patientenkollektiv wurde am 1. postoperativen Tag ein mittlerer Plasmazinkspiegel von 55,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ gemessen. Die Autoren zogen aus diesen Beobachtungen seinerzeit den Schluß, daß bereits eine kurzdauernde Narkose ohne operativen Eingriff und ohne Gewebszerstörung zu einer deutlichen Beeinflussung des Zinkstoffwechsels im Sinne eines "Zinkverbrauchs" führt. Daß es sich hierbei mit grosser Wahrscheinlichkeit um einen Trugschluß handelt, war schon aufgrund der Befunde von Kapser (32) in unserem Labor vermutet worden und soll anhand der hier vorgelegten Befunde noch verdeutlicht werden.

Wie unter Kapitel 4.4.2 ausgeführt, können relevante Aussagen zu der Frage, ob Zink während einer bestimmten Beobachtungsperiode im Plasma gewonnen oder verloren wurde, nur erfolgen, wenn der Plasmazinkspiegel in Relation zur Plasmaproteinkonzentration und ihren einzelnen Fraktionen betrachtet wird. So wird aus Abb. 12 deutlich, daß in den von uns vorgelegten Untersuchungen mit Beginn der Schnellinfusion im Wachzustand zwar die Plasmazinkkonzentration rasch und profunde abfiel, daß dies aber ganz offensichtlich ausschließlich auf die Dilution der Plasmaproteine

zurückzuführen war, da sich der Plasmazinkspiegel, ausgedrückt in $\mu\text{g/g}$ Protein während und nach Volumenexpansion nicht sicher änderte. Bemerkenswert ist dagegen der Befund, daß mit Fortgang des operativen Eingriffs der Plasmazinkspiegel im Verhältnis zur Plasmaproteinkonzentration statistisch sicher um im Mittel maximal 13 % gegenüber dem Ausgangswert zunahm. Ebenso bemerkenswert ist die Tatsache (siehe dazu auch Tab. 7 b), daß der Plasmazinkspiegel zwischen der 30. und 90. Minute nach Narkoseende in Relation zur Plasmaproteinkonzentration im Mittel um rund 23 % vom Kontrollwert abnahm. Die Zunahme des Plasmazinkspiegels gegenüber der Gesamtplasmaproteinkonzentration kann nun theoretisch zwei Ursachen haben, nämlich

- a. ein echtes Einwandern von Zink in den Plasmaraum und damit eine Zunahme der Zinkmenge in diesem oder
- b. eine relative Zunahme der spezifischen Trägerproteine des Zinks gegenüber den Proteinfractionen, die nicht zur Zinkbindung befähigt sind.

Die beiden genannten Möglichkeiten können anhand unserer Befunde nicht mit letzter Sicherheit differenziert werden. Die Möglichkeit b., nämlich die relative Zunahme der spezifischen Trägerproteine des Zinks scheint eher unwahrscheinlich, da (siehe Abb. 13) die alpha-2-Globulinfraktion unter Narkose und Operation abnahm und die Albuminfraktion nur minimal zunahm. Eine Erklärung für die Möglichkeit a., also für ein echtes Einwandern von Zink in den Plasmaraum unter Narkose und Operation, können wir aus unseren Befunden nicht ableiten. Auf jeden Fall kann festgestellt werden, daß eine forcierte Volumenexpansion im Wachzustand mit einer zinkfreien Vollelektrolytlösung und ebenso eine Neuroleptanalgesie von im Mittel 70 Minuten Dauer und eine sich daran anschließende 3 Stunden dauernde Laparotomie, ganz eindeutig nicht zu einer nennenswerten Abkoppelung des

Zinks von den Trägerproteinen und Auswanderung aus dem Plasmaraum führt. Dies Ergebnis bestätigt die unlängst von Kapser angestellten Vermutungen. Auch die von uns gleichzeitig beobachtete Hyperzinkurie mit renalen Zinkausscheidungen bis zum Zehnfachen der Norm über etwa 5 Stunden vermindert die Zinkkonzentration im Plasma in Relation zur Plasmaproteinkonzentration nicht.

Die zitierten Befunde von Fodor et al (18) mit einer deutlichen Abnahme des Plasmazinkspiegels unter Kurznarkosen ohne operativen Eingriff lassen unseres Erachtens nur zwei Deutungsmöglichkeiten zu. Einerseits könnte es unter der Narkose sozusagen zu einer "endogenen Dilution" der Plasmaproteine durch Einstrom von interstitieller Flüssigkeit in den Plasmaraum gekommen sein, wie sie auch Kapser (32) unlängst bei seinen otologischen Patienten vermutete, andererseits, und dies ist wahrscheinlicher, könnten die Patienten im Verlauf der Narkose Infusionen bekommen haben, die zur Dilution der Plasmaproteine führten. Schließlich wäre es auch denkbar, daß es durch sehr flache Narkoseführung zu einer bedeutenden ACTH-Ausschüttung gekommen ist, die ihrerseits die Abkoppelung des Zinks von den Trägerproteinen bewirkte. Dies ist jedoch bei einer nur zehnminütigen Narkose kaum vorstellbar.

Der rasche und progrediente Abfall des Zinkspiegels in Relation zur Plasmaproteinkonzentration (bei eher ansteigender Albumin- und insgesamt konstanter alpha-Globulinfraktion), wie sie besonders schön in Abb.11 zum Ausdruck kommt, kann nur bedeuten, daß in der frühen postoperativen Phase nach Laparotomie Abkoppelung des Zinks von den Trägerproteinen in einem beträchtlichen Ausmaß erfolgt. Diese Beobachtung deckt sich mit den Befunden anderer Autoren (18, 23, 24, 37), die am ersten bis zweiten postoperativen Tag nach großen operativen Eingriffen

Plasmazinkspiegel zwischen 50 und 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ beschrieben. Diesen postoperativen Abfall des Plasmazinkspiegels möchten wir am ehesten im Sinne der oben zitierten Befunde von Falchuk (12) interpretieren. So halten wir es für denkbar, daß es mit Erwachen des Patienten aus der Narkose zu einer bedeutenden Ausschüttung von ACTH im Sinne einer postoperativen Streßreaktion kommt, die ihrerseits für die Abkoppelung des Zinks von den Trägerproteinen verantwortlich ist. Diese Streßreaktion dürfte Über einige Tage fortbestehen und damit die postoperative Hypozinkaemie unterhalten. Diese ACTH-Hypothese würde auf der anderen Seite aber wohl auch implizieren, daß während Laparotomie aufgrund der von uns angewendeten Anaesthesietechnik eine Streßreaktion mit nennenswerter Ausschüttung von ACTH nicht erfolgt. Die Messung des Plasmazinkspiegels wird unzweifelhaft im Rahmen der Streßforschung in Zukunft noch interessante Aspekte eröffnen. Daß in der frühen postoperativen Phase eine pharmakologische Wirkung von Furosemid zur Abkoppelung des Zinks von den Trägerproteinen beigetragen haben könnte, läßt sich aufgrund unserer Befunde nicht ausschließen. Immerhin decken die renalen Zinkverluste während der Furosemidphase den Zinkverlust aus dem Plasma bei weitem nicht und weiterhin haben wir inzwischen in der frühen postoperativen Phase nach Laparotomie auch ohne Furosemid bedeutende Abfälle des Plasmazinkspiegels in Relation zur Plasmaproteinkonzentration gesehen (bisher unveröffentlichte Befunde aus unserem Labor).

4.4.4. Erythrozytenzink

Die intraerythrozytäre Zinkkonzentration zeigte in unseren Untersuchungen nur erstaunlich geringe Schwankungen. Wie aus Abb. 12 und Tab. 8a ersichtlich, fanden

wir einen Kontrollwert für diesen Parameter von $1285 \pm 120 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Briggs et al. (9) und Hallböök und Hedelin (24) fanden Normalwerte für das Erythrozytenzink von $1500 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. In einer Untersuchung an 20 otologischen Patienten in unserem Labor fanden wir unlängst einen Kontrollwert von $1200 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (unveröffentlicht). Ebenso wie wir fanden auch Hallböök und Hedelin (24), daß sich die intraerythrozytäre Zinkkonzentration nach Laparotomie praktisch nicht veränderte. Zink ist im Erythrozyten in dem Enzym Carboanhydrase offenbar so fest eingebaut, daß mit seiner raschen Mobilisation aus diesem nicht gerechnet werden kann. Auf der anderen Seite halten wir es nicht für vertretbar, die intraerythrozytäre Zinkkonzentration als repräsentativ für "das intrazelluläre Zink" zu betrachten. Es ist damit zu rechnen, daß in anderen Zellen und Geweben Zink intrazellulär weniger fest fixiert ist und rascher aufgenommen oder abgegeben werden kann, so z.B. in der Leberzelle.

4.5. Natriumzufuhr und Natriumretention bei bauchchirurgischen Eingriffen

In früheren Untersuchungen aus unserem Labor über Elektrolytbilanzen bei bauchchirurgischen Eingriffen (15, 32, 41, 57) war auf die Tatsache hingewiesen worden, daß unter den relativ standardisierten Bedingungen von Narkose und operativem Eingriff, wie sie auch in unserer Studie vorlagen, bei Natriumzufuhren zwischen 1,0 und 2,5 mmol/kg KG und Narkosestunde eine relativ enge und lineare Beziehung zwischen Natriumzufuhr und Natriumretention bestand. Das heißt, es wurden, weitgehend unabhängig von der Natriumzufuhr, jeweils rund 75 % des infundierten Natriums während des Beobachtungszeitraums zurückgehalten. Entsprechend

Abb. 19 konnten wir nun zeigen, daß auch unter den von uns praktizierten Bedingungen einer forcierten praenarkotischen Volumenexpansion und den insgesamt eher höheren Natriumzufuhren die beschriebene Beziehung zwischen Zufuhr und Retention von Natrium in etwa beibehalten wurde. Die Mechanismen, die diesem Verhalten von Nierenfunktion und Volumenregulation zugrunde liegen, sind weiterhin ungeklärt.

4.6. Beobachtung von Plasmavolumen und intravasaler Proteinmenge

Wie aus Tab. 16 erinnerlich, fanden wir bei 10 unserer Patienten als mittleren Kontrollwert für das Plasmavolumen, gemessen nach der Evans-Blue-Methode 45,8 ml/kg KG. Daraus ergab sich bei einem Haematokrit von 38,4 Vol% ein mittleres Erythrozytenvolumen von 28,9 ml/kg KG und ein mittleres Blutvolumen von 74,8 ml/kg KG. Aus einer mittleren Plasmaproteinkonzentration von 6,13 g/100 ml kalkulierten wir eine mittlere intravasale Proteinmenge von 2,80 g/kg KG. Normalwerte in unserem Labor, die wir unlängst praeoperativ bei 20 sonst gesunden Patienten beiderlei Geschlechts mit Mittelohr-eingriffen erhoben, sind für das Plasmavolumen 43,9 ml/kg KG, für das Blutvolumen 77,5 ml/kg KG, für das Erythrozytenvolumen 33,5 ml/kg KG, für die intravasale Proteinmenge 2,92 g/kg KG. Bemerkenswert ist der Befund, der auch in Tab. 18 und Abb. 11 zum Ausdruck kommt, daß es unter der Operation bei annähernd konstantem Plasmavolumen zu einem beträchtlichen Fall der Plasmaproteinkonzentration und damit der intravasalen Proteinmenge auf etwa 75 % des Ausgangswerts kam. Entsprechend Tab. 18 ergab die Analyse dieser Proteinverluste unter Laparotomie, daß nur etwa ein Drittel der verlorenen Proteinmenge über den intraoperativen Blutverlust erklärlich war, während die restlichen zwei Drittel offenbar

Über einen anderen Weg aus dem Gefäßbett verloren gingen. Der gegenüber dem Blutverlust überproportionale Verlust von Plasmaproteinen, der in unseren Untersuchungen etwa 25 % der Ausgangsproteinmenge entsprach (siehe dazu auch Abb. 21), wurde bereits mehrfach in ähnlicher Weise beschrieben (2, 22, 29, 31, 34, 46, 58). Der Mechanismus, über den diese Proteinverluste laufen, ist bisher nicht befriedigend geklärt. Sie scheinen besonders ausgeprägt bei großen Laparotomien zu sein und eine gewisse Abhängigkeit von der Operationsdauer zu zeigen. So fanden ja auch wir, daß das Ausmaß dieser nicht durch Blutverlust bedingten Proteinverluste von der Art des operativen Eingriffs abhängig war. Während sie bei Gallenwegsoperationen häufig minimal waren, erreichten sie bei Colonresektionen Werte zwischen 48 und 98 g und damit 25 - 40 % der Ausgangsplasmaproteinmenge.

Eine Anhäufung der Plasmaproteinmenge im Wundbett, in der Peritonealhöhle und im Mesenterium scheint vorstellbar. Diese bedeutenden Proteinverluste haben klinisch natürlich große Bedeutung bezüglich der Wasserbindung des Plasmas oder der Infektabwehr. Noch offen scheint die Frage zu sein, ob dies während Laparotomie verloren gegangene Protein für den Proteinpool des Organismus endgültig verloren ist, oder ob es zu einem späteren Zeitpunkt wieder mobilisiert und in die Zirkulation eingeschleust werden kann. Aus dieser Frage abzuleitende Probleme der intra- und postoperativen Infusionstherapie rechtfertigen weitere Untersuchungen zur Frage der intravasalen Proteinmenge während und nach operativen Eingriffen.

Anhand von Tab. 17 hatten wir dargelegt, daß der intraoperative Blutverlust bei den 10 untersuchten Patienten im Mittel zu 590 ml kalkuliert wurde. Dabei waren im Mittel 4,6 l Vollelektrolytlösung zum Zweck der Volumensubstitution infundiert worden, von denen rund 2,9 l

im Beobachtungszeitraum retiniert wurden. Es ist nun klar ersichtlich, daß diese relativ große Retention von Vollelektrolytlösung nicht ausreichte, um das Blutvolumen der untersuchten Patienten konstant zu halten. Vielmehr ergab sich, in Abhängigkeit von Art und Schwere des operativen Eingriffs, eine mittlere Abnahme des Blutvolumens um 160 ml. Somit ergab sich durch die Elektrolytretention nur ein Ersatz des Blutverlustes von $590 - 160 = 430$ ml im Mittel. Geht man nun davon aus, daß sich Vollelektrolytlösung im Verhältnis 1:3 zwischen Plasma und interstitiellem Raum verteilt (siehe dazu auch Tab. 19 in Kapitel 4.1.3. und Abb. 22), so könnten demnach nur 4×430 ml, entsprechend rund 1,7 l der retinierten Vollelektrolytlösung zum Ersatz von "funktionellem" Extrazellulärvolumen herangezogen worden sein. Daraus ergäbe sich, daß $2,9 - 1,7 = 1,2$ l der retinierten Vollelektrolytlösung im Rahmen des operativen Eingriffs in einem sogenannten "dritten Raum" stillgelegt oder "sequestriert" worden wären. Wäre allerdings aufgrund der Abnahme der Plasmaproteinkonzentration und damit des kolloidosmotischen Drucks im Plasma und der herabgesetzten Wasserbindung der Proteine gegen Operationsende die Verteilung von Vollelektrolytlösung zwischen Plasma und interstitiellem Raum nicht 1:3, sondern vielleicht 1:4 oder gar noch höher gewesen, so würde sich dieser vermutete "Sequester" entsprechend verkleinern.

Diese "Sequestrationstheorie" bei großen operativen Eingriffen, Trauma und Schock wurde insbesondere von der Gruppe um Shires (53) vertreten und durch simultane Messungen des Plasmavolumens und des Radiosulfatraums unterlegt. Sie beschrieben eine Gruppe von 13 Patienten, bei denen bei großen chirurgischen Eingriffen innerhalb von 2 Stunden ein Blutverlust von rund 500 ml auftrat, während der Extrazellulärraum gleichzeitig um rund 1,8 l abgenommen hatte. Daraus würde sich ein "Sequester" von etwa 1,3 l, entsprechend etwa dem dreifachen Blutverlust ergeben. Die von uns erhobenen Befunde decken sich recht exakt mit den von Shires et al angegebenen Zahlen. Die

Autoren vermuteten den "dritten Raum" im Wundbett und eventuell auch im intrazellulären Raum. Diese Sequestrationstheorie ist nicht unwidersprochen geblieben (47). Zu dieser wichtigen Frage sind weitere Untersuchungen mit Messung des Extrazellulärvolumens mit geeigneten Tracern dringend erforderlich.

5. Zusammenfassung

Bei "isotoner Haemodilution", z.B. durch Infusion von Vollelektrolytlösung, wie auch bei "isotoner Haemokonzentration", z.B. durch Entzug von Plasmavolumen mittels Furosemiddiurese, ändern sich Haematokrit und Plasmaproteinkonzentration prozentual in unterschiedlicher Weise. Je höher der Ausgangshaematokrit, umso stärker übertreffen dabei die prozentualen Abnahmen der Plasmaproteinkonzentration (Haemodilution) bzw. die prozentualen Zunahmen der Plasmaproteinkonzentration (Haemokonzentration) diejenigen des Haematokrits. Dies muß bedeutende klinische Konsequenzen, z.B. für den kolloidosmotischen Druck im Plasma haben. Diese Gesetzmäßigkeiten des mathematischen Dilutionsmodells konnten bei 16 Patienten unter forcierter Volumenexpansion mit Vollelektrolytlösung vor Narkosebeginn bzw. bei 11 dieser Patienten unter Furosemiddiurese in der Frühphase nach Laparotomien wiedergefunden werden. Die Mittelwerte für die tatsächlich gemessene Plasmaproteinkonzentration wichen maximal um 3 % von den vorausgerechneten Werten ab. Diese geringfügigen Störungen des Dilutionsmodells in vivo waren durch kurzfristige Änderungen der Erythrozytenmorphologie bzw. durch geringfügige Verschiebungen zwischen intravasaler und interstitieller Proteinmenge erklärlich.

Im "geschlossenen System", also ohne Blutverluste oder Blut- bzw. Kolloidzufuhr, kann über Haematokritveränderungen auf prozentuale Änderungen des Blutvolumens bzw. Plasmavolumens und der Plasmaproteinkonzentration geschlossen werden.

Es wird dargelegt, daß Konzentrationsänderungen überwiegend Plasmaproteingebundener Substanzen, wie z.B. von Zink, zunächst immer daraufhin überprüft werden müssen, ob sie nicht durch Dilution oder Konzentrierung ihrer spezifi-

schen Trägerproteine im Plasma erklärlich und damit, biologisch betrachtet, nur "vorgetäuscht" sind.

Die von uns beobachteten Veränderungen des Plasmazinkspiegels unter Volumenexpansion, Narkose und Operation konnten aufgrund gleichzeitiger Beobachtungen der Plasmaproteinkonzentration und der Elektrophorese als ausschließlich dilutionsbedingt klassifiziert werden. Dabei wird betont, daß der Bezug der Plasmazinkkonzentration auf die Plasmaproteinkonzentration nicht streng exakt ist, da dabei die Bindung des Zinks an spezifische Trägerproteine unberücksichtigt bleibt. Der Abfall des Plasmazinkspiegels in der frühen postoperativen Phase konnte als eindeutig durch "Abkoppelung" des Zinks von den Trägerproteinen verursacht klassifiziert werden. Diese "Abkoppelung" scheint durch ACTH, das im Sinne einer postoperativen Stressreaktion nach Narkoseende vermehrt ausgeschüttet wird, bewirkt zu werden.

Während und nach Volumenexpansion, also auch unter Narkose und Operation, wurde mehrfach eine Wasserdilurese beobachtet, die im Sinne des Gauer'schen Volumendehnungsreflexes interpretiert wird. Die renale Zinkexkretion war unter Volumenexpansion im Wachzustand, aber auch unter Narkose und Operation und postoperativ vor und unter Furosemid gegenüber dem Normwert etwa zehnfach erhöht. Diese Hyperzinkurie konnte ursächlich nicht geklärt werden. Ein Einfluß von Furosemid auf die renale Zinkexkretion schien sehr unwahrscheinlich.

Die früher unter Narkose und Laparotomie vielfach von uns gefundene enge lineare Beziehung zwischen Höhe der Natriumzufuhr und der Natriumexkretion konnte auch in den vorliegenden Untersuchungen trotz geänderten Infusionsregimes (praenarkotische forcierte Volumenexpansion) bestätigt werden.

Bestimmungen des Plasmavolumens mit der Evans-Blue-Methode bei 10 Patienten vor Infusionsbeginn im Wachzustand und am Ende der Operation ergaben einen Verlust an intravasalem Protein von etwa 25 % des Ausgangswerts durch die Laparotomie. Dabei ging nur etwa ein Drittel dieser verlorenen Proteinmenge zulasten des Blutverlusts, während die restlichen zwei Drittel vermutlich im Wundbett verloren gingen. Dieser Anteil des intraoperativen Proteinverlusts zeigte offenbar eine Beziehung zur Art des operativen Eingriffs. Er war bei Dickdarmeingriffen deutlich höher als bei Eingriffen an den Gallenwegen.

Im Mittel wurden rund 4,6 l Vollelektrolytlösung infundiert, von denen 2,9 l retiniert wurden. Dieses retinierte Volumen diente offenbar nur etwa zur Hälfte der Auffüllung des Extrazellulärvolumens, wobei das Blutvolumen geringfügig abfiel. Die andere Hälfte wurde offenbar in einem "dritten Raum" sequestriert.

Bei Haemodilution vor Operationsbeginn verteilte sich die retinierte Vollelektrolytlösung zwischen Plasma und interstitiellem Raum im Verhältnis 1:3. Bei Haemokonzentration unter Furosemiddiurese erfolgte während der ersten 15 Minuten der Wasserentzug überwiegend aus dem Plasma. Erst dann setzte offenbar ein bedeutender Wasserfluß aus dem Interstitium in das Plasma ein, so daß schließlich nach 60 Minuten nur noch rund 20 % des ausgeschiedenen Wassers aus dem Plasma stammten.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adham, N.F., Song, M.K., Rinderknecht, H.:
Binding of zinc to alpha-2-macroglobulin and its
role in enzyme binding activity. *Biochim.Biophys.*
Acta 495, 212 (1977)
2. Ariel, J.M.: The internal balance of plasma
protein in surgical patients. *Surg.Gynec. Obstet.*
92, 405 (1951)
3. Atkinson, R.L., Dahms, W.T., Bray, G.A., Jacob, R.,
Sandstead, H.H.: Plasma zinc and copper in obesity
and after intestinal bypass. *Ann. Intern. Med.* 89,
491(1978)
4. Beisel, W.R.: Trace elements in infectious processes.
Med. Clin. North Am. 60, 831 (1976)
5. Bhatia, M.L., Singh, J., Manchanda, S.C., Khanna, P.K.,
Roy, S.B.: Effect of furosemide on pulmonary blood
volume. *Brit.med. J.* 2, 551 (1969)
6. Bond, A.G., Parsons, R.S.: Hemodilution and plasma
proteins during anaesthesia. *Brit.J. Anaesth.* 42,
1113 (1970)
7. Boyett, J.D., Sullivan, J.F.: Distribution of pro-
tein-bound zinc in normal and cirrhotic serum.
Metabolism 19, 148 (1970)

8. Briggs, M.H., Briggs, M., Austin, J.: Effects of steroid pharmaceuticals on plasma zinc. *Nature* 232, 480 (1971)
9. Briggs, M.H., Garcia-Webb, P., Wallace, E., Briggs, M.: Zinc deficiency in man. *Lancet* II, 1396 (1973)
10. Chaplin, H., Mollison, B.L., Vetter, H.: The body-venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. *J. Clin Invest.* 32, 1309 (1953)
11. Dikshit, K., Vyden, J.K., Forrester, J.S., Chatterjee, K., Prakash, R., Swan, H.J.C.: Renal and extrarenal hemodynamic effects of furosemide in congestive heart failure after acute myocardial infarction. *N. Engl.J.Med.* 288, 1087 (1973)
12. Falchuk, K.H.: Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. *N. Engl.J.Med.* 296, 1129 (1977)
13. Feinstein, A.R.: On central tendency and the meaning of mean for pH-values. (Editorial). *Anest.Analg.* 58, 1 (1979)
14. Finsterer, U., Fischer, E., Kapser, S.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. IV. Wasserdiurese unter Narkose und Operation. *Anaesthesist* 29 (1980) im Druck
15. Finsterer, U., Lühr, H.G., Götz, E.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. I. Neuroleptanalgesie und Variationen des Infusionsschemas. *Anaesthesist* 25, 563 (1976)

16. Finsterer, U., Weber, W., Lühr, H.G.: Elektrolyt-bilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. III. zur Frage der perspiratio insensibilis aus dem Peritoneum. Anaesthesist 29, 59 (1980)
17. Fodor, L., Eschner, J., Dick, W., Ahnefeld, F.W.: Die klinische Bedeutung des Zinkmangelsyndroms. Anaesthesist 21, 456 (1972)
18. Fodor, L., Dölp, R., Eschner, J., Ahnefeld, F.W.: Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel. Anaesthesist 22, 393 (1973)
19. Gaebler, O.H.: The relationship of extinction to wave-length in turbid sera and other suspensions. J.Biol.Chem. 149, 251 (1943)
20. Gauer, O.H., Henry, J.P.: Circulatory basis of fluid volume control. Physiol.Rev. 43, 423 (1963)
21. Giroux, E.L., Henkin, R.I.: Competition of zinc among serum albumin and amino acids. Biochim. Biophys. Acta 273, 64 (1971)
22. Grogono, A.W.: Methods of evaluating the extravasation of albumin during surgery. Brit. J. Anaesth. 48, 266 (1976)
23. Hallböök, T., Hedelin, H.: Zinc metabolism and surgical trauma. Br. J. Surg. 64, 271 (1977)
24. Hallböök, T., Hedelin, H.: Changes in serum zinc and copper induced by operative trauma and effects of per- and postoperative zinc infusion. Acta Chir. Scand. 144, 423 (1978)

25. Hallman, P.S., Perrin, D.D., Watt, A.E.: The computed distribution of copper and zinc ions among seventeen amino acids present in human blood plasma. *Biochem.J.* 121, 549 (1971)
26. Halsted, J.A., Smith, J.C.: Plasma-zinc in health an disease. *Lancet* I, 322 (1970)
27. Handjani, A.M., Smith, J.C., Herrmann, J.B., Halsted, J.A.: Serum zinc concentration in acute myocardial infarction. *Chest* 65, 185 (1974)
28. Henkin, R.I., Smith, F.R.: Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis. *Am. J. Med. Sci.* 264, 401 (1972)
29. Hoyer, R.C., Bennett, S.H., Geelhoed, G.W.: Fluid volume and albumin kinetics occuring with major surgery. *J. A.M.A.* 222, 1255 (1972)
30. Järnberg, P.O., Eklund, J., Granberg, P.O.: Acute effects of furosemide and mannitol on renal function in the early postoperative period. *Acta anaesth. scand.* 22, 173 (1978)
31. Jarnum, S.: Plasma protein exudation in the peritoneal cavity during laparotomy. *Gastroenterology* 41, 107 (1978)
32. Kapser, S.: Plasmazinkspiegel und renale Zinkexkretion unter Narkose und Operation. Dissertation, München 1980
33. Kay, R.G., Tasman-Jones, C., Pybus, J., Whiting, R., Black, H.: A syndrome of acute zinc deficiency during total parenteral alimentation in man. *Ann. Surg.* 183, 331 (1976)

34. Kragelund, E.: Loss of fluid and blood to the peritoneal cavity during abdominal surgery. Surgery 69, 284 (1971)
35. Landis, E.M., Pappenheimer, J.R.: Exchange of substance through the capillary walls. In: Handbook of Physiology, Am. Physiol. Soc., Washington, Vol II, 961 (1963)
36. Le Quesne, L.P., Hobsley, M., Hand, B.H.: The dumping syndrome. I. Factors responsible for the symptoms. Br. Med. J. 1, 141 (1960)
37. Lindeman, R.D., Bottomley, R.G., Cornelison, R.L., Jacobs, L.A.: Influence of acute tissue injury on zinc metabolism in man. J. Lab.Clin.Med. 79, 452 (1972)
38. Lindeman, R.D., Baxter, D.J., Yunicode, A.A., Kraikitanitch, S.: Serum concentrations and urinary excretions of zinc in cirrhosis, nephrotic syndrome and renal insufficiency. Am.J. Med. Sci. 275, 17 (1978)
39. Linderkamp, O., Mader, T., Butenandt, O., Riegel, K.P.: Plasma volume estimation in severely ill infants and children using a simplified Evans Blue method. Pediatrics 125, 135 (1977)
40. Lowry, S.F., Goodgame, J.T., Smith, J.C., Maher, M.M., Makuch, R.W., Henkin, R.I., Brennan, M.F.: Abnormalities of zinc and copper during total parenteral nutrition. Ann. Surg. 189, 120 (1979)

41. Lühr, H.G., Finsterer, U., Folwaczny, H., Scholz, G.: Elektrolytbilanzen bei großen bauchchirurgischen Eingriffen. II. Beobachtungen unter Allgemeinanaesthesie in Kombination mit einem Regionalverfahren und unter Enflurannarkose. *Anaesthesist* 26, 307 (1977)
42. Nielsen, M.H., Nielsen, N.C.: Spectrophotometric determination of Evans Blue dye in plasma with individual correction for blanc density by a modified Gaebblers method. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 14, 605 (1962)
43. Powanda, M.C., Cockerell, G.L., Pekarek, R.S.: Amino acid and zinc movement in relation to protein synthesis early in inflammation. *Am. J. Physiol.* 225, 399 (1973)
44. Prasad, A.S., Oberleas, D.: Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro. *J. Lab. Clin. Med.* 76, 416 (1970)
45. Robarts, W.M.: Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. *Br.J. Surg.* 66, 691 (1979)
46. Robarts, W.M., Parkin, J.V., Hobsley, M.: A simple clinical approach to quantifying losses from the extracellular and plasma compartments. *Ann.R.Coll. Surg.Engl.* 61, 142 (1979)
47. Roth, E., Lax, L.C., Maloney, J.V.: Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: a critical analysis. *Ann. Surg.* 169, 149 (1969)

48. Schad, H., Brechtelsbauer, H.: Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflügers Arch.* 371, 25 (1977)
49. Schad, H., Brechtelsbauer, H.: The effect of saline loading and subsequent anaesthesia on thoracic duct lymph, transcapillary protein escape and plasma protein of conscious dogs. *Pflügers Arch.* 378, 127 (1978)
50. Seeling, W., Ahnefeld, F.W., Dick, W., Fodor, L.: Die biologische Bedeutung des Zinks. *Anaesthesist* 24, 329 (1975)
51. Sefton, G., Clark, R.G., Owen, G.: Changes in serum zinc after operation. *Brit. J. Surg.* 61, 329 (1974)
52. Severinghaus, J.W.: Acid-base balance nomogram - a Boston-Copenhagen detente. *Anaesthesiol.* 45, 539 (1976)
53. Shires, T., Williams, J., Brown, F.: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann. Surg.* 154, 803 (1961)
54. Steele, T.H.: Dissociation of zinc excretion from other cations in man. *J. Lab. Clin. Med.* 81, 205 (1973)
55. Swan, H., Nelson, W.: Blood volume. I: critique: spun vs. isotope hematocrit; RIHSA vs. CrRBC. *Ann. Surg.* 173, 481 (1971)

56. Watten, R.H., Morgan, F.M., Songkhla, Y.N., Vanikiati, B., Phillips, R.A.: Water and electrolyte studies in cholera. J. Clin. Invest. 38, 1879 (1959)
57. Weber, W.: Die Bedeutung der Infusion von osmotisch freiem Wasser bei großen bauchchirurgischen Eingriffen - Veränderungen des Hydrations-Elektrolyt- und Säure-Basenstatus. Dissertation, München 1979
58. Williams, J.A., Grable, E., Frank, H.A., Fine, J.: Blood losses and plasma volume shifts during and following major surgical operations. Ann. Surg. 156, 648 (1962)
59. Yunice, A.A., King, R.W., Kraikitpanitch, S., Haygood, C.C., Lindeman, R.D.: Urinary zinc excretion following infusion of zinc sulfate, cysteine, histidine, or glycine. Am. J. Physiol. 235, F 40 (1978)

Lebenslauf

Eugenia Reiser-Zimre

Ich wurde am 27.02.1954 in Sillein (CSSR) geboren.

Meine Mutter, Dr. med. Tatjana Reiser, geb. Bem, mußte 1921 ihren Geburtsort (Kiew, UDSSR) aus politischen Gründen verlassen. Nach Beendigung ihres Studiums in Prag heiratete sie meinen Vater, Dr. med. Egon Reiser, der 1957 gestorben ist.

Zwischen 1960 und 1968 war ich an einer Volksschule in Sillein. 1968 emigrierte ich mit meiner Familie in die Bundesrepublik Deutschland. In den folgenden zwei Jahren besuchte ich ein französisches Gymnasium in Paris. Nachdem ich 1970 in die Bundesrepublik Deutschland zurückgekehrt bin, beendete ich mein Abitur in Lindau am Bodensee. 1973 nahm ich mein Medizinstudium in München auf, das ich im Herbst 1980 zu beenden hoffe. 1979 habe ich István Zimre geheiratet.

